

T.C.
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

İDİOPATİK (PRİMER) JENERALİZE EPİLEPSİLERDE KLİNİK VE POLİSOMNOGRAFİK ÇALIŞMA

(Uzmanlık Tezi)

Dr.Hakan C.Kaynak



T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

İstanbul - 1990

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Uyku Laboratuvarı olanakları ve Epilepsi Polikliniği materyali ile gerçekleştirilen bu çalışma dolayısı ile, Nöroloji eğitimim sırasında her zaman ve her konuda destek ve katkılarını esirgemeyen sayın hocam Prof.Dr.Hayrünnisa Denktaş'a, epilepsi ve uyku konusunu bana sevdirek bu çalışmayı gerçekleştirmemi sağlayan sayın Doç.Dr.Erbil Gözükırmızı'ya, tüm diğer hocalarıma ve arkadaşlarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Hakan C.Kaynak

Eylül 1990

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ.....	1
- UPKU-EPİLEPSİ İLİŞKİLERİ ÜZERİNE.....	2
- EPİLEPTİK NÖBETLER VE SENDROMLARIN SINIFLANDIRILMASI ÜZERİNE.....	8
MATERYEL VE METOD.....	20
BULGULAR.....	31
BULGULARIN YORUMLANMASI, TARTIŞMA VE SONUÇ.....	68
ÖZET.....	80
LİTERATÜR.....	82

G İ R İ Ő

Gerek epileptik olayların çok sayıda beyin hücresinin anormal ve ani bioelektrik deşarjı ile ortaya çıkması, gerekse beyin hücrelerinin uyku ve uyanıklıkta farklı bir düzen içerisinde çalışıyor olması uyku ve epilepsi arasında karşılıklı bir ilişkinin varlığını kaçınılmaz kılmaktadır.

Uyku bazı epileptik nöbetlerin ortaya çıkışını kolaylaştırmakta ve interiktal epileptik deşarjların daha belirgin şekilde görülmesine yol açmaktadır. Genel olarak uyku ve özellikle bazı uyku fazları epileptik hastalar için nöbetlerin en sık görüldüğü dönem olmakta; bazan da uyku süresi ve kalitesi ile bağlantılı olarak hastaları nöbetlerden korumaktadır. Uyku deprivasyonu sonucu ortaya çıkan nöbetler ve artan interiktal deşarjlar bunun en güzel kanıtıdır. Ayrıca epileptik nöbetler uykunun kalitesini bozabilmekte, bu bozukluk da bazan tek başına nöbeti ortaya çıkaran sebep olabilmektedir.

Uyku ve epilepsi arasındaki karmaşık ilişki teorik ve pratik amaçla araştırmacıların ilgisini çekmiş; genellikle teşhis, bazan da prognoza yönelik bilgiler elde edebilmek amacıyla uyku deprivasyonu sonrası veya bu yöntem olmaksızın poligrafik uyku kayıtları yapılmıştır. Bu tetkiklerden oluşan bilgiler deneysel ve insan epilepsisinin değişik tiplerine fizyopatolojik, nörofizyolojik ve nörokimyasal yaklaşımdan kullanılmıştır. Aynı zamanda epilepsi ile ilgili deneysel ve klinik gözlemler de uyku ve uyanıklık mekanizmalarını ve fonksiyonlarını açıklamaya katkıda bulunmuştur(5,69).

UYKU - EPİLEPSİ İLİŞKİLERİ ÜZERİNE

I- Uyku ve Epileptik Nöbetler

Uykunun epileptik nöbetleri kolaylaştırıcı etkisi ilk kez Aristo tarafından belirtilmiştir. 1880'de Féré üç aylık bir çalışma sonucunda nöbetlerin 2/3'ünün gece uykusunda ortaya çıktığını bildirmiştir. Gowers 1885'te yaptığı çalışmada noktürnal nöbetleri % 21, diürnal nöbetleri % 42, diürnal ve noktürnal nöbetleri de % 37 oranında bulmuştur. Delmas-Marsalet, Passouant ve Janz tarafından 1946, 1951, ve 1962 yıllarında yapılan daha yeni çalışmalarda ise uzun süreli elektroensefalografik kayıtlar değerlendirilmiş, uykuda nöbetin özellikleri belirlenirken, epilepsinin başlama yaşı, tipi ve orijini üzerinde de durulmuştur(5).

Birçok yazar epileptik nöbetlerin sirkadien ve ultradien dağılımını incelerken üçe ayırarak sınıflamayı tercih etmektedir. Bunlar diürnal, noktürnal ve difüz nöbetlerdir. Ancak diürnal nöbetlerin genellikle gece veya öğleden sonra uykularından uyanırken veya akşam üstleri ortaya çıkması nedeniyle Janz diürnal nöbetleri uyanırken ortaya çıkan nöbetler olarak almaktadır(40). Değişik çalışmalardaki oranları karşılaştırma kolaylığı sağlamak açısından uyanırken ve uyanıklıkta gelen nöbetler aynı grupta incelenebilir. 1974'te Janz 2825 tonik-klonik nöbetli hastada yaptığı çalışmada diürnal, noktürnal ve difüz epilepsi oranlarını % 33, % 44 ve % 21 bulmuştur(41). 1982'de Billiard 314 her tür nöbeti olan hastada yukarıdaki oranları sırası ile % 53, % 15 ve % 32 olarak bildirmiştir(10).

Nöbetlerin uyanırken (uyanıklıkta) olduğu epilepsiler

Bunlar genellikle primer jeneralize epilepsilerdir ve tonik-klonik, absans ve miyoklonik nöbetlerle ortaya çıkarlar. Bu tür epilepsiler genellikle gelişimsel olarak kabul edilir, etioloji genellikle idiopatik veya herediter olup, başlangıçları yaşa bağımlıdır (4-20 yaş). Nöbetler de uandıktan 10 dakika ile 2 saat sonra olabilir(66).

Nöbetlerin uykuda olduğu epilepsiler

Janz'ın serisinde uykuda nöbetleri olan hastalar % 50 oranla primer jeneralize tonik-klonik nöbetleri olan hastalardır(41). Niedermeyer de jeneralize tonik-klonik nöbetlerin uykuda sık olduğunu bildirmiş, ancak bunların genellikle primer odağın sekonder jeneralizasyonu sonucu oluşan nöbetler olduğuna dikkat çekmiştir(52). Sekonder jeneralizasyon göstermeyen kompleks parsiyel nöbetlerin de özellikle iyi prognozlu veya idiopatik olanları uykuda olmaktadır(14,35,36).

Özetle, primer jeneralize tonik-klonik nöbetler dışında dört tip nöbet genellikle uykuda olmaktadır. Bunlar sekonder jeneralize olan basit veya kompleks parsiyel nöbetler, sadece kompleks parsiyel nöbetler, oksipital, parietal, midtemporal ve rolandik "spike"lar ile ortaya çıkan selim epilepsiler ve sadece çocukların uykusunda ortaya çıkan bioelektrik "status epilepticus"tur.

Nöbetlerin uyku ve uyanıklıkta ortaya çıktığı epilepsiler

Burada nöbetlerin uyku-uyanıklık siklusu içinde belli bir yeri yoktur. Hastalarda sıklıkla belirgin bir beyin hasarı söz konusudur. Prognoz genellikle kötü olup, medikal tedaviye dirençlidirler. Başlangıç yaşı ortalaması genellikle yüksek olmakla birlikte perinatal doğum travmaları sonucu oluşan epilepsilerin de bu gruba girmesi dolayısı ile erken çocuklukta da görülebilirler. Fokal beyin hasarı ile birlikte jeneralize tonik-klonik nöbetler, basit parsiyel nöbetler, "West" sendromu, "Lennox-Gastaut" sendromu ve "progressif miyoklonik epilepsi" sendromunun nöbetleri bu

gruba girer ve uyku-uyanıklık siklusundan etkilenmez(66).

II- Uyku ve İnteriktal Deşarj İlişkileri

Uykunun interiktal epileptik deşarjların ortaya çıkışını kolaylaştırıcı etkisi ilk kez 1947'de bildirilmiştir(31). Aynı yazarlar bir sene sonra uykunun kolaylaştırıcı etkisinin kompleks parsiyel nöbetlerde daha belirli olduğunu ortaya koymuşlardır(32). Daha sonra NREM ve REM uykularının ayırılması ve tüm gece poligrafik uyku kayıtlarının başlaması ile bu konudaki yayınlar artmıştır. Bu konudaki genel kanı epileptik hastaların büyük çoğunluğunda interiktal paroksizmal aktivitenin yavaş uyku ile arttığı, buna karşılık REM uykusu sırasında aynı aktivitenin kaybolduğu veya ileri derecede azaldığıdır(8,34,43,44,57,64).

Nöbetlerin uyanırken (uyanıklıkta) ortaya çıkışı epilepsiler

Uyanırken ortaya çıkan primer jeneralize epilepsilerin EEG'lerinde "spike-wave", "polyspike" ve "ployspike and wave" kompleksleri özellikle frontal orta hatta belirli olarak ortaya çıkmaktadır. Bunlar tonik-klo-nik, miyoklonik ve absans nöbetlerde farklılık gösterebilmektedir(51). Bu deşarjların uykudan etkilenmeleri çok hafif olup, genellikle uyanıklıkta (% 81) 3-4 Hz, bazan 4-5 Hz'lik kısa süreli deşarjlar olarak görülmektedir(10,40,52).

Jüvenil miyoklonik epilepside ise "polyspike" veya "polyspike and wave" kompleksleri tipiktir. İnteriktal deşarjlar uyanıklık ve özellikle de gece içindeki uyanıklıklarda belirlidir. Nöbetlerin en sık görüldüğü sabah uyanıklık saatlerinde ise tipik deşarjlara rastlanması nadirdir(40).

Uyanıklıkta ortaya çıkan üçüncü nöbet türü absans nöbetidir. Absansların tipik EEG bulgusu başlangıçta 4 Hz, sonra 3 Hz, deşarjin sonuna doğru ise 2 Hz'lik "spike-wave" kompleksleridir.

Bu komplekslere uyanıklık ve uyku EEG'lerinde % 80'ler dolayında rastlanmaktadır. Uyku içinde en yoğun rastlandıkları dönem NREM

II'dir. Uykunun derinleşmesi ile deşarjlar tipik formlarını kaybetmekte, hatta III. ve IV. fazın yavaş aktivitesi içinde seçilmeleri güç bir hal almaktadır. REM'de ise deşarjlar yok olmakta, nadiren görüldüğünde uyanıklık-takine benzer 1-15 saniye süreli paroksizmler oluşturmaktadır(51,64,65).

Nöbetlerin uykuda ortaya çıktığı epilepsiler

Bazı temporal lob epilepsileri dışında genellikle interiktal deşarjlar uykudan etkilenmektedir. Bu tür nöbetlerin en tipği uykuda bioelektrik "status epilepticus"tur ki NREM'de % 85 devamlı yavaş "spike and wave" aktivitesi görülür.

Uykuda gelen nöbetlerle şekillenen epilepsilerin ikincisini mid-temporal veya rolandik "spike"lı selim epilepsiler oluşturur. Burada tipik EEG bulgusu dakikada 5-10 kez tekrarlayan yavaş "spike and wave", tipik "spike and wave" veya bağımsız odakların eşlik ettiği fokal "spike"lardır. Deşarjlar uyanıklık ve REM'de fokal kaldıkları halde NREM'de sayıları artmaktadır(14,35,36).

Sadece uykuda gelen tonik-klonik nöbetlerde uyanıklık EEG'lerinde % 43 oranında patoloji saptanmaktadır. Uyku EEG'lerinde ise patoloji görülme oranı biraz daha artmakta, bu sırada primer jeneralize epilepsilere özgü patolojiler görülebildiği gibi, tamamen normal de olabilmektedir.

Son olarak özellikle sekonder jeneralizasyon gösteren kompleks parsiyel nöbetli epilepsiler nöbetlerin uykuda olduğu epilepsilerin prototipini oluşturmaktadır(41). Bu tür epilepside fokal anomalilere uyanıklık EEG'lerinde rastlanmayabildiği, uyku EEG'lerinde ise fokal anomalinin belirdiği veya sayıca arttığı bildirilmiştir. Diğer epilepsilerden farklı olarak bu hastalarda interiktal deşarjlar REM fazında da devam etmektedir(12,28,50). Japon araştırmacılar bu tür epileptiklerde nöbetlerin sık ve seyrek olduğu dönemlerde yaptıkları çalışmalarda interiktal deşarjların nöbetlerin sık olduğu dönemde özellikle NREM II'de daha fazla olduğunu

bildirmişlerdir(44). Kliniğimizde bu konuda yapılan bir çalışmada ise tedaviye iyi ve kötü cevap veren kompleks semptomatolojili nöbetleri olan hastalarda uykunun etkisinin değişik olduğudur. Tedaviye iyi cevap veren grupta interikal deşarjlar uykunun derinleşmesi ile artmış ve REM'de azalmıştır. Diğer grupta ise I. ve II. fazlar deşarjların en yoğun olduğu fazlar olarak bulunmuş, ayrıca REM'de deşarjların kaybolmadığı görülmüştür(35).

Nöbetlerin uyku ve uyanıklıkta ortaya çıktığı epilepsiler

Bu gurubu nöbetler gibi interiktal anomalilerin de uyku ve uyanıklıkta görüldüğü "progressif miyoklonik epilepsi", "West" sendromu, "Lennox-Gastaut" sendromu gibi kötü prognozlu, önemli beyin hasarı sonucu ortaya çıkmış epilepsiler oluşturmaktadır(66). Burada çalışmamızla ilgisi ve her tür epilepside poligrafik uyku tetkikinin prognoza ait bilgiler verebileceğini göstermesi bakımından Markand'ın çalışmasına değinmek istiyoruz. Markand çalışmasında interiktal deşarjların uykunun derinleşmesi ile belirgin olarak arttığını gösterdiği "Lennox-Gastaut" sendromu vakalarında (bunlar % 13'lük bir grubu oluşturmaktadır), mental retardasyonun daha hafif olduğunu ve diğer hastalara göre daha iyi prognoza sahip olduklarını göstermiştir(49).

III- Uyku ve Epilepsilerin Temel Mekanizmaları

Organizmamızda meydana gelen tüm fizyolojik olayların zaman içinde dağılımlarının beyindeki osilatörlerin kontrolünde olduğu gösterilmiş olmasına karşılık bu yapıların yeri ve çalışma mekanizmaları tam olarak belirlenememiştir. Uyku-uyanıklık ve NREM-REM siklusları da çevre etkenlerin yokluğunda endojen osilatörlerin kontrolündedir. Uyku-uyanıklık siklusunun yaklaşık 25 saatlik, NREM-REM siklusunun da erişkin ve ileri yaştaki çocuklarda 100 dakikalık, çocuklarda ise daha kısa periodlarla tekrarladığı bilinmektedir. 1982'de Kronauer başlıca iki merkezî "pace-maker"ın varlığını göstermiş, bunlardan birinin REM uykusunun, plazma kortizol düzeyinin, vücut ısısının ve potasyum atılımının ritmini düzenlediğini, diğerinin de yavaş uykunun, somatotrop hormon salınımının, deri

ısının ve kalsiyum atılımının ritmini kontrol ettiğini bildirmiştir. Normal şartlarda, 24 saatlik gündüz-gece siklusunda bu iki "pace-maker" birbiriyle senkron çalışırlar. Ancak dış etkenlerle yavaş uykuyu kontrol eden "pace-maker"ın ritmi değiştirilebilse de diğerini değiştirmek için çok daha kuvvetli ve uzun süreli etkenlere gerek vardır(6,7,38).

REM-NREM uykusunun nöromodülatuar mekanizmaları

Ponstaki gigantosellüler hücrelerin aktivitelerindeki değişikliğin kaydedilmesi ile REM uykusunun başlangıç ve bitişini takip etmek mümkün olur. Bu alandaki nöronların bioelektrik aktivitesinde REM uykusundan hemen önce bir artış görülmekte, REM uykusu sırasında bu artış en yüksek değerine ulaşmakta ve bitmesi ile de ani olarak düşmektedir. Bu gözlemlerden gigantosellüler hücrelerin REM uykusunun zamanını, hızlı göz küresi hareketlerini ve fazik kas aktivitesini kontrol ettikleri düşünülmektedir. REM uykusunun desenkron EEG görünümü ise bu hücrelerle senkron olarak aktivitelerini arttıran bulber rostral hücrelerden kaynaklanmaktadır. REM uykusundan NREM'e geçiş ile birlikte ponstaki gigantosellüler ve bulbustaki rostral hücrelerin aktivitesi azalmakta, talamik intralaminer hücrelerde ve buna bağlı olarak da kortikal hücrelerde yüksek frekanslı "spike" paroksismlerine sebep olan bir aktivite belirmektedir. Talamik ve kortikal hücrelerdeki bu aktivite "locus coeruleus"ta REM başlangıcında azalan ve bu uykunun sonuna doğru artmaya başlayan tonik aktivite ile birlikte dir.

Yukarıdaki verileri özetlemek gerekirse, uyku-uyanıklık ve NREM-REM siklusları beynin aktivitesini kontrol eden yaygın bir sisteme bağımlı olup, bunlar kısmen beyin sapındaki aminerjik ve kolinerjik nöronların kontrolündedirler. Dolayısı ile bu nöronlar beynin eksitabilitesini kontrol etmekte, bunu da belirli bir zaman faktörü içinde yapmaktadırlar(45).

Kellaway tarafından yapılan ve uzun süreli poligrafik kayıtları içeren bir çalışmada jeneralize epilepsilerde iktal ve interiktal "spike and wave" aktivitesinin iki süreçten etkilendiği görülmüştür. Bunların biri yak-

laşık 24 saatlik uyku-uyanıklık siklusu, diğeri ise yaklaşık 100 dakikalık NREM-REM siklusudur. Patolojinin uyku sırasındaki dağılımını genellikle uyku iğlerinden sorumlu talamo-kortikal mekanizmalarla ilişkilidir.

Kellaway olgularının % 90'ında "spike and wave" paroksismlerini uyku iğlerinin yoğunluğunun arttığı dđnemde en yoğun bulmuştur. Ancak bu gđzleme uymayan ve daha önce belirtilen mekanizmalarla açıklanamayan "spike and wave" paroksismlerinin uyanıklıkta en yoğun olduğu vakalar da vardır(45).

Jeneralize deşarjların talamo-kortikal sistemden etkilendiğini gđsteren bir başka çalışma da Terzano tarafından yapılmıştır. Terzano jeneralize epilepsisi olan 10 vakada NREM uykusndaki deşarjların tesadüfi dağılmadıklarını, vijilans kaymalarının elektrografik gđrünümleri sayılan "cyclic alternant pattern" (CAP) ile ilişkili olduklarını gđstermiřtir. Bu da jeneralize deşarjların ve nöbetlerin uyanıklık ve derin uykudan çok, uyanıklık dđzeyindeki değişiklikler sırasında olduğunu dđřündürmektedir(68).

EPİLEPTİK NÖBETLER VE SENDROMLARIN SINIFLANDIRILMASI ÜZERİNE

Son yıllarda, epileptik nöbetlerin ve epilepsilerin sınıflandırılması üzerine çalışmaların yoğunlaşması sonucunda çeşitli nöbet tiplerinin diğer klinik ve laboratuvar bulguları ile birlikte epileptik sendromları oluşturabileceği gđsterilmiřtir. Teknik gelişmeler sonucu mümkün olan video kayıtları ve uzun süreli EEG tetkikleri neredeyse her sene sınıflamaların gözden geçirilmesine sebep olmaktadır.

I- Sınıflamanın tarihçesi:

Bu konudaki ilk neri Galen tarafından yapılmış, Galen nöbetleri beyindeki primer bir bozukluktan veya vücudun diğer bir yerindeki sekonder bir nedenden kaynaklananlar olarak ikiye ayırmıştır.

1824'te Calmeil nöbetin ciddiyetini temel alan bir sınıflama yapmış, daha sonra Delasiauve beyinde gösterilemeyen bir lezyondan kaynaklanan (idiopatik), lezyonun gösterilebildiği (sempomatik) veya başka bir bozukluğun beyine etkisi ile ortaya çıkan (sempatetik) nöbetlerden bahsetmiştir. Hughlings Jackson sınıflamanın anatomik lokalizasyon, fizyolojik bozukluk ve patolojik prosesi de gözönünde bulundurması gerektiğini söylemiş ve ilk kez jeneralize ve parsiyel nöbet kavramlarını ortaya atmıştır. Jackson jeneralize nöbetleri, "genuine epilepsy" parsiyel nöbetleri de ünilateral konvülsiyonlar olarak isimlendirmiştir.

İktal ve interiktal EEG'nin sınıflamaya katkısı ilk kez 1969 epileptik nöbet sınıflamasında görülmüş ve sınıflama ile yine başlangıçtan itibaren jeneralize olan nöbetlerle, fokal başlayıp sekonder jeneralizasyon gösteren nöbetlerden bahsedilmiştir.

1970'li yıllarda uzun süreli EEG tetkikleri ve video kayıtları etkilerini göstermiş ve bu sürede nöbetlerin detayları hakkında bilgiler artmış, 1981 sınıflamasında basit parsiyel ve kompleks parsiyel nöbet kavramları sınıflamaya girmiştir(26).

II. Epileptik sendromlar sınıflamasına doğru:

Çeşitli araştırmaların yazarlar tarafından daha kolay yorumlanmasını sağlamak amacıyla ortak bir terminolojinin kullanılmasının gereği kesindir. Bu amaçla 1981'deki epileptik nöbetler sınıflaması yeterli olmuştur.

Bu amaçla, ILAE (International League Against Epilepsy) terminoloji ve sınıflama komisyonu (Comission on Terminology and Classification) son 5-6 senedeki çalışmalarını epilepsi ve epileptik sendromların sınıflandırılması üzerine yoğunlaştırmıştır. Sendromlar nöbet tipi, etioloji, kolaylaştırıcı faktörler, başlangıç yaşı, tedaviye cevap, hastalık süresi, uyku ve uyanıklık siklusundan etkilenme, aile hikayesi ve prognoz gibi belirli ve bulguların bir arada bulunması ile özelleşirler.

Tablo 1

1981 uluslararası epileptik nöbetler sınıflaması(63)

I- Parsiyel nöbetler

A- Basit parsiyel nöbetler. (Bilinç bozukluğu yok)

- 1- Motor semptomlu
- 2- Somatosensoriyel veya özel sensoriyel semptomlu
- 3- Otonom semptomlu
- 4- Psişik semptomlu

B- Kompleks parsiyel nöbetler. (Bilinç bozukluğu var)

1. Basit parsiyel başlangıçlı, sonradan bilinç bozukluğu eklenir.

- a) Başka semptom yok
 - b) A 1-4'teki nöbet tipleriyle birlikte
 - c) Otomatizimli
2. Başlangıçtan itibaren bilinç bozukluğu var.
- a) Başka semptom yok
 - b) A 1-4'teki nöbet tipleriyle birlikte
 - c) Otomatizimli

C- Sekonder jeneralize parsiyel nöbetler

II. Jeneralize nöbetler (bilateral, simetrik ve lokal başlangıçsız)

- A- 1- Absans nöbetler,
- 2- Atipik absans nöbetler
- B- Miyoklonik nöbetler
- C- Klonik nöbetler
- D- Tonik nöbetler
- E- Tonik-klonik nöbetler
- F- Atonik nöbetler

III- Sınıflandırılmayan epileptik nöbetler (yetersiz ve uygun olmayan bilgi nedeniyle)

Yazarlar arasında ortak bir dil ve bazı ortak özelliklerin bir arada ifade edilmesini sağlamak dışında, epileptik sendromlar kavramının tedavi ve prognoza yönelik katkıları da vardır. Zira günümüzde birçok yeni antiepileptiğin kullanıma sunulması bazı özel nöbet tiplerinin ve sendromların tedavisini kolaylaştırmış, birçok sendrom için uygun antiepileptik tedavi yeniden belirlenmiş, tedavinin sona erdirilmesi yeni prensiplere bağlanmıştır. Dolayısı ile her epileptik sendrom için prognozun ayrı ayrı belirlenmesi mümkün hale gelmiştir. Tüm bu gerekçelerle 1985'te epilepsi ve epileptik sendromlar sınıflama önerisi hazırlanmıştır(16).

Tablo 2

Uluslararası Epilepsiler ve Epileptik Sendromlar Sınıflaması

I- Lokalizasyona bağlı epilepsiler ve sendromlar

I.1- İdiopatik (başlangıç yaşa bağlı)

- Sentro-temporal "spike"lı selim çocukluk epilepsisi
- Oksipital paroksizmlili çocukluk epilepsisi

I.2. Semptomatik

- Frontal lob
- Suplemanter motor olan
- "Cingular"
- Anterior frontal lob
- Orbito-frontal
- Dorsolateral
- Motor korteks
- Temporal lob
- Parietal lob
- Oksipital lob

II- Jeneralize epilepsiler ve sendromlar

II.1. İdiopatik (başlangıç yaşa bağlı)

- Selim neonatal familial konvülsiyonlar
- Selim neonatal konvülsiyonlar

- Çocukluğun selim miyoklonik epilepsisi
- Çocukluğun absans epilepsisi (piknolepsi)
- Jüvenil absans epilepsi
- Jüvenil miyoklonik epilepsi (impulsif petit-mal)
- Uyanırken grand-mal nöbetlerle şekillenen epilepsi

II.2- İdiopatik ve/veya semptomatik

- "West" sendromu
- Lennox-Gastaut sendromu
- Miyoklonik-astatik nöbetlerle şekillenen epilepsi
- Miyoklonik absanslarla şekillenen epilepsi

II.3. Semptomatik

II.3. 1) Non-spesifik etiolojili

- Erken miyoklonik ensefalopati

II.3. 2) Spesifik sendromlar

- Malformasyonlar
- Kanıtlanmış veya kanıtlanamamış konjenital metabolizma bozuklukları.

III- Fokal veya jeneralize oldukları belirlenemeyen epilepsiler ve sendromlar.

III- 1. Jeneralize ve fokal nöbetler birarada

- Neonatal nöbetler
- Çocukluğun kötü prognozlu miyoklonik epilepsisi
- Yavaş uykuda devamlı diken dalgalarla şekillenen epilepsi
- Edinilmiş epileptik afazi

III- 2. Nöbetlerin fokal veya jeneralize olduğu belirlenemeyenler.

IV- Özel sendromlar

IV-1- "Situation-related" nöbetler

- Febril konvülsiyonlar

- Stres, hormonal değişiklikler, ilaçlar, alkol ve uyku deprivasyonu gibi durumlarla ilgili olarak ortaya çıkan nöbetler

IV- 2. İzole epileptik olaylar.**IV- 3. Özel kolaylaştırıcı faktörlerle oluşan epilepsiler****IV. 4. Çocukluğun kronik progressif "epilepsia partialis continua"sı.**

1985'ten sonraki yıllarda komisyonun çalışmaları sürdürülmüş, 1989'da yeni bir epilepsi ve epileptik sendromlar sınıflama önerisi hazırlanmıştır.

Bu son sınıflama önerisinde primer (idiopatik) ve sekonder (semptomatik) kavramlarına açıklık getirilmiş ve kriptojenik kavramına yer verilmiştir.

İdiopatik epilepsiler veya epileptik sendromlar denildiğinde herhangi bir diğer hastalık dolayısı ile ortaya çıkmayan, elektrografik ve klinik karakteristikleri belirlenmiş, başlangıç yaşı bilinen ve herediter yükülüğün mümkün olduğu epilepsiler anlaşılmaktadır.

Semptomatik epilepsiler ve sendromlardan bilinen veya şüphelenilen bir merkezi sinir sistemi bozukluğunun neticesi olarak ortaya çıkan epilepsiler kastedilmektedir.

Kriptojenik terimi ile ise sebebi belirsiz bir bozukluk anlatılmak istenmektedir. Bu epilepsilerin semptomatik olduğu düşünülmekte, ancak etiolojisi bilinmemektedir. Kriptojenik epilepsilerin başlangıç yaşı belli olmasına rağmen klinik ve elektrografik özellikleri her zaman iyi belirlenmemektedir.

Aşağıdaki tabloda bu son sınıflama önerisi kısaltılarak verilmiştir.

Tablo 3
Uluslararası Epilepsiler ve Epileptik Sendromlar Sınıflaması

I- Lokalizasyona bağımlı epilepsiler ve sendromlar

I.1. İdiopatik

- Sentrotemporal "spike"lı selim çocukluk epilepsisi
- Oksipital paroksizmlı çocukluk epilepsisi

I.2. Semptomatik

I.3. Kriptojenik

II- Jeneralize epilepsiler ve sendromlar

II.1. İdiopatik

- Selim neonatal familial konvülsiyonlar
- Selim neonatal konvülsiyonlar
- Çocukluğun selim miyoklonik epilepsisi
- Çocuğun absans epilepsisi (piknolepsi)
- Juvenil absans epilepsi
- Juvenil miyoklonik epilepsi (impulsif petit-mal)
- Uyanırken grand-mal nöbetlerle şekillenen epilepsi
- Yukarıda tarif edilmeyen diğer jeneralize idiyopatik epilepsiler.
- Özel aktivasyonların ortaya çıkardığı nöbetlerle şekillenen epilepsiler

II.2. Kriptojenik ve semptomatik

- "West" sendromu
- "Lennox-Gastaut" sendromu
- Miyoklonik-astatik nöbetlerle şekillenen epilepsi
- Miyoklonik absansla şekillenen epilepsi

II.3. Semptomatik

II.3. Semptomatik

II.3.1. Non-spesifik etiolojili

- Erken miyoklonik ensefalopati
- "Supresyon burst" ile birlikte erken çocukluğun epileptik ensefalopatisi
- Diğerleri

II.3.2. Özel Sendromlar

III. Fokal ya da jeneralize olduğu belirlenemeyen epilepsiler

III.1. Jeneralize ve fokal nöbetleri olanlar

III.2. Jeneralize veya fokal olduğu belirlenemeyenler

IV- Özel Sendromlar

IV.1. "Situation-related"

- Febril konvülsiyonlar
- İzole nöbet veya izole "status epilepticus"
- Sadece akut metabolik veya toksik bir nedenle ortaya çıkan nöbetler.

Yukarıdaki 1989 uluslararası epilepsiler ve epileptik sendromlar sınıflama önerisi çerçevesinde çalışmamızla ilgisi dolayısı ile idiopatik (primer) jeneralize epilepsiler ve sendromlar kapsamına giren epilepsi ve sendromların tanımlarına değinmek istiyoruz.

İdiopatik jeneralize epilepsiler (başlangıç yaşa bağlı)

İdiopatik jeneralize epilepsiler nöbetlerin başlangıçtan itibaren jeneralize olduğu epilepsi türüdür. EEG'leri jeneralize, bilateral, senkron ve simetrik deşerjlarla karakterizedir. Hastalar nöbet arası dönemde genellikle normal olup nörolojik ve nöroradyolojik bulguları yoktur.

İnteriktal EEG'lerinde genellikle normal temel aktivite zemininde 3 Hz veya daha hızlı frekanslı jeneralize "spike"lar, "polyspike"lar, "spike-wave"ler ve "polyspike and wave"ler görülür. Bu deşarjlar yavaş uyku ile artış gösterirler. Başlangıç yaşına bağımlı olarak farklı sendromlar görülebilir.

- Selim neonatal familial konvülsiyonlar

Bunlar nadir, dominant geçişli, hayatın 2. veya 3. günlerinde klonik veya apneik nöbetlerle ortaya çıkan, spesifik EEG kriterleri olmayan nöbetlerdir. Etiolojik faktör saptanamaz. Hastaların yaklaşık % 14'ü ileride bir epilepsiye adaydır.

- Selim neonatal konvülsiyonlar

Bunlar hayatın 5. gününde etiolojisi bilinmeyen, sık tekrarlayan klonik ve apneik nöbetlerle karakterizedir. EEG'lerinde alternan keskin teta dalgaları görülür. Nöbetlerin tekrarlama ve psikomotor etkilenme söz konusu değildir.

- Çocukluğun selim miyoklonik epilepsisi

Tamamen normal çocuklarda hayatın 2. ve 3. yılında ortaya çıkan jeneralize miyoklonik nöbetlerle karakterizedir.

Ailelerinde genellikle nöbet veya epilepsi hikayesi olan bu çocukların EEG'lerinde uykunun ilk fazlarında kısa jeneralize "spike and wave" paroksizmleri vardır. Nöbetlerin uygun tedavi ile kontrol altına alınıp, başka nöbet tiplerinin eklenmemesi mutad olmakla birlikte, erişkin dönemde jeneralize tonik-klonik nöbetlerin ve hafif bir intellektüel gerilik ile bazı kişilik bozukluklarının eklenmesi mümkündür.

- Çocukluğun absans epilepsisi (Piknolepsi)

Kuvvetli genetik yüklülüğü olan tamamen normal 6-7 yaşlarındaki okul çocuklarında görülür. Kızlarda erkeklere oranla biraz daha sık

rastlanır. Absans nöbetleri hergün birçok kez tekrarlar. EEG'lerinde genellikle 3 Hz jeneralize "spike and wave" paroksizmleri normal temel bioelektrik aktiviteye eklenmiştir. Erişkin yaşta jeneralize tonik-klonik nöbetler eklenebilir veya absanslar seyrekleşerek tek nöbet tipi olarak devam edebilirler(17,26,56).

- Jüvenil absans epilepsi

Bunlar ergenlik döneminde ortaya çıkan, piknolepsiye göre daha seyrek retropulsif komponenti nadir olan absanslarla karakterizedir. Jeneralize tonik-klonik nöbetlerin eklenmesi veya absanslardan önce özellikle uyanırken ortaya çıkması sıklıkla rastlanan bir özelliktir. Miyoklonik nöbetler de nadir olmayarak eklenebilir. Kız-erkek dağılımı eşittir. Jeneralize "spike and wave"ler genellikle 3 Hz frekansındadır. Tedaviye cevap çok iyidir(17,26,56).

- Jüvenil miyoklonik epilepsi(İmpulsif petit-mal)

Ergenlik döneminde ortaya çıkan bilateral tek veya tekrarlayan, aritmik, düzensiz, özellikle üst ekstremitelerde belirli miyoklonik sığramalarla karakterizedir. Herediter olduğu düşünülen bu hastalıkta sığramalar bilinç etkilenmesi olmaksızın hastaların düşmesine sebep olabilir. Kız ve erkeklerde görülme oranı eşittir. Nöbetler genellikle uykudan uyandıktan kısa bir süre sonra olur. Uyku deprivasyonundan etkilenirler. İktal ve interiktal EEG'lerinde miyoklonik sığramalarla ilişkisiz hızlı, jeneralize, genellikle düzensiz "spike and wave" ve "polyspike and wave"ler görülür. Nöbetler ışığa duyarlı olup, uygun tedaviye cevap iyidir(17,26,56).

- Uyanırken "grand-mal" nöbetlerle şekillenen epilepsi

Genellikle hayatın ikinci 10 yılında başlayan % 90 uyku saatinin etkisi olmaksızın uykudan uyandıktan sonra veya akşam üstü saatlerinde ortaya çıkan nöbetlerle şekillenen bir sendromdur. Diğer nöbet türlerinin eklenmesi nadir olmakla birlikte, eklendiğinde absans ve miyoklonilerdir. Nöbetler uyku deprivasyonu veya diğer kolaylaştırıcı faktörlerle ortaya

çıkabilir. Genetik yüklülük mümkün olup EEG'de idiopatik jeneralize epilepsi paternlerinden birine rastlanabilir. Işığa hassasiyet söz konusudur(17,26,72).

Çalışmamızın bu bölümüne kadar antik çağlardan itibaren araştırmacıların uyku-epilepsi ilişkileri ile ilgilendiklerini, EEG'nin kullanım alanına girmesi ve daha sonra da paradoksal uykunun keşfi ile birlikte son 50 yıl içinde uyku epilepsi konusundaki araştırmaların çığ gibi arttığını, yazarların değişik nöbet tiplerinin uykudan nasıl etkilendiklerini araştırdıklarını, sonra da uykuda interiktal deşarjların dağılımı üzerinde durduklarını görmekteyiz. Tüm bu çalışmalar ile nöbetlerin uyku ile ilişkilerinden yola çıkarak özellikle prognoza yönelik veriler elde etmeye çalışılmış ve nöbetlerin video kayıt yöntemleri ile daha detaylı incelenmesi sonucunda son 10 yılda daha spesifik epileptik sendromlar tarif edilmeye çalışılarak hastaların prognoz ve tedaviye cevaplarının önceden belirlenebilmesi amaçlanmıştır.

Uyku-epilepsi ilişkileri üzerine yapılan tüm çalışmalarda bu ilişkinin belli epilepsi türleri için ortak bir paterne oturtulması amaçlanmıssa da uyku-epilepsi ilişkilerinin en belirgin olduğu primer jeneralize epilepsilerde bile istisna teşkil eden vakalar görülmüştür. Bu konuda kliniğimizde yapılan bir çalışmada petit-mal epilepsisi olan çocukların uyku EEG'lerindeki deşarjlar değerlendirilmiş, genellikle deşarjların uykunun derinleşmesi ile arttığı saptanmıştır Ancak az sayıda vakada bu paterne rastlanmamıştır(23). Yine kliniğimizde yapılan bir başka çalışmada ise uykudan etkilendikleri oldukça kesin olan sentro-temporal "spline"lı çocukluğun selim epilepsilerinde bile istisna vakalara rastlanmıştır(36). Bu konuda kliniğimizde yapılan daha yeni bir çalışmada ise uykudan değişik etkilendikleri bilinen kompleks parsiyel nöbetleri olan hastalarda uyku EEG'si tetkikleri yapılmış ve tedaviye farklı cevap veren gruplarda uykudan etkilenme paterninin değişik olduğu görülmüştür(35).

Prognoz ve tedaviye cevabın daha iyi belirlenmesini amaçlayan epileptik sendromların tarifine yönelik çalışmaların yoğunlaştığı bir dönemde, genellikle nöbetlerin kolay kontrol edildiği ve prognozun iyi ola-

rak bilindiği primer jeneralize epilepsilerde son sınıflama önerisi çerçevesinde, kliniğimiz erişkin epilepsi polikliniği materyalinde, genellikle belli bir yaşı geldikleri halde halen nöbetleri veya tedavileri devam eden hastaları, incelemeyi amaçladık. Böylece prognozun nisbeten kötü olduğunu düşündüğümüz idiopatik (primer) jeneralize epilepsilerin klinik ve polisomnografik özelliklerini belirlemeyi, özellikle de kısmen kötü prognozun ve tedaviye cevabın uyku EEG'sindeki deşarjların dağılımını nasıl etkilediğini belirlemeye çalıştık.



MATERYEL ve METOD

Bu çalışmaya aşağıdaki özellikleri taşıyan ve Nöroloji Anabilim Dalı, Erişkin Epilepsi Polikliniğinde tedavi edilmekte olan hastalar alınmış, EEG tetkikleri, Nöroloji Anabilim Dalı EEG Laboratuvarında yapılmış, IQ (intelligence quotient) ve CT tetkikleri Psikiyatri ve Radyoloji Anabilim Dallarında tamamlanmıştır. Hastaların poligrafik uyku tetkikleri de Nöroloji Anabilim Dalı Uyku Laboratuvarında yapılmıştır.

I. Vakaların seçim kriterleri

Çalışmamıza Nöroloji Anabilim Dalı Epilepsi Polikliniğinde kontrolleri devam etmekte olan anamnez, klinik ve diğer yardımcı muayene yöntemleri sonucunda idiyomatik jeneralize epilepsisi olduğunu düşündüğümüz 16 erkek ve 15 kadından oluşan 31 vaka alınmıştır.

A- Anamnez Özellikleri

Hastaların kendilerinden ve yakınlarından çeşitli kontroller sırasında detaylı nöbet anamnezi alınmış, nöbetlerin 1981 nöbet sınıflaması içindeki jeneralize (bilateral, simetrik) nöbetlerden biri olmasına dikkat edilmiştir. Anamnez sırasında fokal nöbet özelliklerinden birinin bulunmasına özen gösterilmiştir. Yeterli anamnez alınamayan durumlarda hasta yakınları nöbetlerin kliniği hakkında bilgilendirilerek, izleyen kontrollerde nöbet anamnezleri tekrar alınmıştır. Anamnez sırasında hastaların kaç

tür nöbet geçirdiği, nöbetlerin uyku-uyanıklık siklusu ile ilişkisi özen gösterdiğimiz noktalardan birini oluşturmuştur.

Nöbet sıklığı, nöbetlerin tedaviye cevabı, nöbetlerin kolaylaştırıcı faktörlerle ilişkisi, tedaviye cevap ve prognoz özelliklerini belirlemek üzere dikkatle incelediğimiz noktalardan bir diğeridir. Nöbet sıklığının kesin olarak belirlenemediği durumlarda hastalardan ve yakınlarından nöbet cetvelleri tutmaları istenerek, bu cetveller detaylı olarak incelenmiştir.

Nöbet anamnezi sonrasında hasta veya yakınlarından öz ve soy geçmiş anamnezi alınmış, perinatal özellikleri, mental-motor gelişmeleri, febril konvülsiyon geçirip geçirmediği, hastalık öncesinde kafa travması varlığı, ailede nöbet hikayesi belirlenmiştir.

B- Klinik Özellikler

Hastaların ayrıntılı nörolojik muayenesi yapılmış, merkezi sinir sistemi hastalığını düşündürür nörolojik defisitleri olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Gerekli görülen durumlarda hastaların Psikiyatri Anabilim Dalı'nda yapılan IQ testinde normal veya üstünde zeka düzeyinde bulunmaları çalışmaya alınmak için şart koşulmuştur.

Son olarak hastalara kranial CT tetkiki yaptırılmış ve bu tetkinin normal olması istenmiştir.

C- Elektrografik Özellikler

Hastaların Nöroloji Anabilim Dalı EEG Laboratuvarında daha önce yapılmış EEG tetkikleri değerlendirilmiş ve çalışmaya alınmadan önce son bir kez daha EEG'leri yapılmış; bu tetkikler sırasında temel aktivitenin normal veya normal sınırlar içinde olması şart koşulmuş, jeneralize, bilateral, simetrik, senkron deşarjların varlığı araştırılmıştır. EEG tetkikleri sırasında fokal bioelektrik patolojiyi düşündürecek bulguları olan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Ayrıca yapılan poligrafik uyku EEG'si sırasında fokal bulgunun ortaya çıktığı vakalar da çalışmadan çıkarılmıştır.

Çalışmanın sonuna kadar yapılan tüm elektrografik tetkiklerin normal bulunması hastaların çalışmaya alınmasına engel teşkil etmemiştir.

D- İzleme Süresi

Vakalarımız genellikle kliniğimizde uzun süre takip edilmiş hastalar olmasına rağmen, tarafımızdan uyku EEG'si öncesinde veya sonrasında en az bir sene izlenmiştir.

E- Tedavi Özellikleri

Vakalarımız arasında nöbetleri mono veya politerapi ile kısmen kontrol altına alınabilenlerin tedavileri değiştirilmemiş, nöbetleri halen devam etmekte olanlara gerekli değişiklikler yapılmış, çalışma süresince polikliniğimize başvuranlara gerekli tetkikler sonucunda uygun antiepileptikler başlanmıştır.

Uyku EEG'si tetkiki süresince hastaların halen kullanmakta oldukları, antiepileptiğe devam etmeleri uygun görülmüş, ancak benzodiazepin türevleri alan hastaların tetkik öncesi bu tedavileri kesilmiştir.

II- Poligrafik uyku EEG kayıtlarının gerçekleştirilmesi

Uyku EEG bulguları dışındaki kriterlere uyan ve çalışmaya girmesi öngörülen hastalar bir gece, alışlagelmiş uyku saatlerinde Nöroloji Anabilim Dalı Uyku Laboratuvarında Grass Model 6-EEG cihazı ile incelenmiştir. Daha önce de belirtildiği gibi hastalar bu sırada daha önce aldıkları, antiepileptik tedaviye devam etmekteydiler. Tetkik için laboratuara gelen hastalardan bir kez daha anamnez alındıktan sonra uluslararası 10-20 sistemine göre elektrodların yapıştırılmasına geçilmiştir. Elektrodlar aşağıdaki şekilde yerleştirilmiştir:

- Gz küresi elektrodлары: Sağ ve sol palpebra komisrleri hizasında farklı yükseklikte olmak üzere 3 cm dış yan noktalara

- Kas elektrodu: Çenede orta çizgide m.mentalis üzerine rastlayan noktaya

- Toprak ve referans elektrodu: alın üzerine 2 ayrı noktaya

- EEG elektrodлары: F4, C4, T4, P4 ve karşı hemisferde bu noktaların simetriklerine yapıştırılmıştır.

Elektrod yapıştırma işleminden sonra EEG aletinin ayarlanmasına geçilmiş düşük frekans EEG kanalı için 1 Hz, EMG için 5 Hz, EOG için 0,3 Hz olarak ayarlanmış, yüksek frekans filtresi ise EEG ve EMG kanalları için 70 Hz, EOG için 15 Hz olarak seçilmiştir. Amplitüd 50 μ v.'-luk potansiyel farkı 7,5-10 mm defleksiyon verecek şekilde ayarlanmıştır. Kayıt hızı olarak 15 mm/sn seçilmiştir.

Tetkik sırasında aletin 8 veya 9 kanalı kullanılmış ve aşağıdaki montaj uygulanmıştır.

1. Kanal: P4 - T4
2. Kanal: T4 - F4
3. Kanal: F4 - C4
4. Kanal: C3 - F3
5. Kanal: F3 - T3
6. Kanal: T3 - P3
7. Kanal: Sağ göz küresi
8. Kanal: Sol göz küresi
9. Kanal: Kas aktivitesi

Aleti bir kanal eksik kullanmak gerektiği nadir hallerde, montajdan bir göz küresi kanalı çıkarılmıştır.

Daha sonra hastanın uykusunun geldiğini belirtmesini takiben

tetkike başlanmış, bu sırada hastaya gözleri kapalı sakin uyanık kalması söylenerek yaklaşık 10 dk. süre ile uyku öncesi uyanıklık çekimleri yapılmıştır. Aynı şekilde uyanıklık çekimleri hasta sabah uyandığında da bir müddet yapılmaya çalışılmıştır.

Tetkik tüm gece boyunca hastanın normal uyku saatleri süresince sürdürülmüş, ancak uyku organizasyonunun çalışmamızın konusu dışında kalması dolayısı ile alıştırma gecesine gerek duyulmamıştır.

III- Traselerin değerlendirilmesi

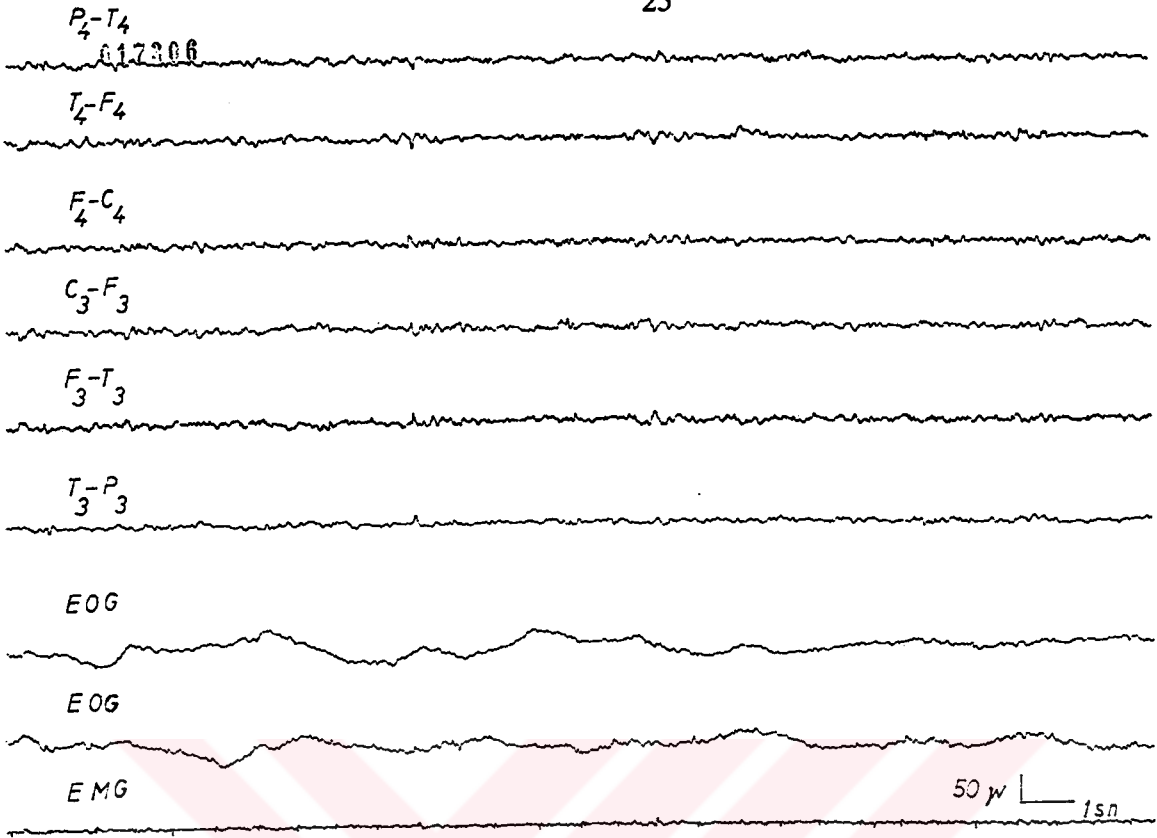
Uyku EEG'si kayıtları tamamlandıktan sonra vizüel olarak trase-ler gözden geçirilmiş, fokal patoloji veya hemisfer asimetrisi saptanan vakalar çalışmaya alınmamıştır. Uyku EEG'leri normal veya jeneralize, bilateral simetrik, senkron deşarjları olan hastalar çalışmaya alınmıştır.

Sonraki aşamada Rechtschaffen ve Kales'in kriterlerine(161) uyularak uykunun fazlarının ayrılmasına geçilmiştir. Uykunun fazlarının ayrılmasında C4 - F4 veya bunun simetriği olan kanal kriter olarak alınmıştır.

Çalışmamızın bu aşamasında uykunun fazlarının genel özelliklerinden ve bunların ayırdedilme kriterlerinden kısaca bahsetmek istiyoruz.

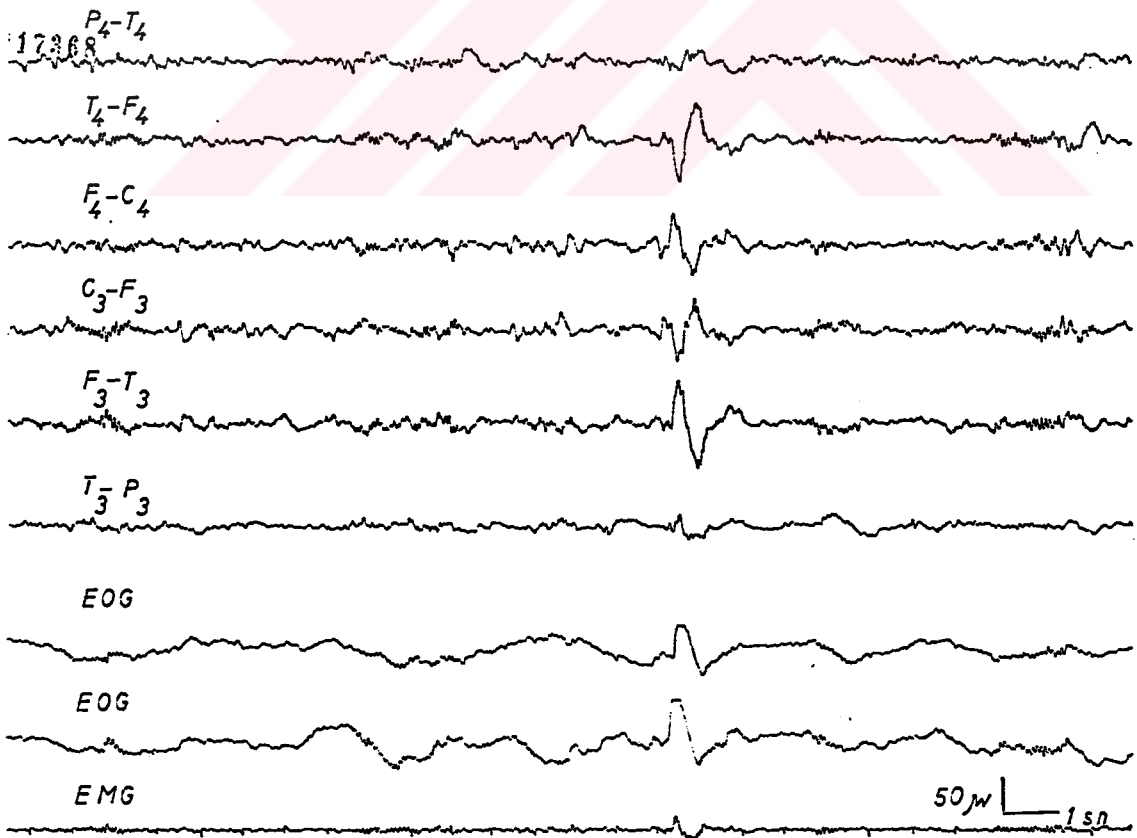
NREM I

Uyku ile uyanıklık arasında bir geçiş fazıdır. Bu dönemde dış uyanıklara yanıt azalmıştır. Normalde, I.Faz yarım ile yedi dk. arasında sürer. EEG'de önce alfa dalgalarının amplitüdünde değişme görülür; bunu temel aktivitede yavaşlama izler, düşük amplitüdü mikst frekanslı (3-7 Hz) bir aktivite traseye egemen olur. Alfa aktivitesinin bir epokun % 50'sinin altına düştüğü hallerde I.fazdan bahsedilebilir. I.fazın diğer bir özelliği de yavaş göz küresi hareketlerinin görülmesi, EMG kanalında kas aktivitesinin düşmesi ve vertekte faz karşılaşması yapan dalgalar şeklinde verteks "sharp"larının görülmesidir. I.faz, ilk uyku iğlerinin görüldüğü epok'a kadar devam eder. (Resim 1).



Resim 1

S.D. 20 y E



Resim 2

S.D. 20 y E

NREM II

Bu fazın başlangıcı EEG'de ilk uyku iğlerinin veya K-komplekslerin görülmesi ile belirlenir. Temel akitvite düzensiz mikst (4-6 Hz) bir yavaş aktiviteden oluşmaktadır. Uyku iğleri 12-15 Hz frekansında, oldukça sinüzoidal, 1-25 msn. süreli, amplitüdü 50 μ v'a kadar varabilen ve en iyi beynin ön bölgelerinden kaydedilebilen bir aktivitedir. Dış veya iç uyarlara beynin yanıtı olarak çıkan K-kompleksler ise iyi sınırlanmış, yüksek amplitüdlü, negatif bir defleksiyonun pozitif bir komponent tarafından izlendiği yavaş dalga paroksizmleridir. Kas aktivitesi I.faza oranla biraz daha düşüktür (Resim 2).

NREM III

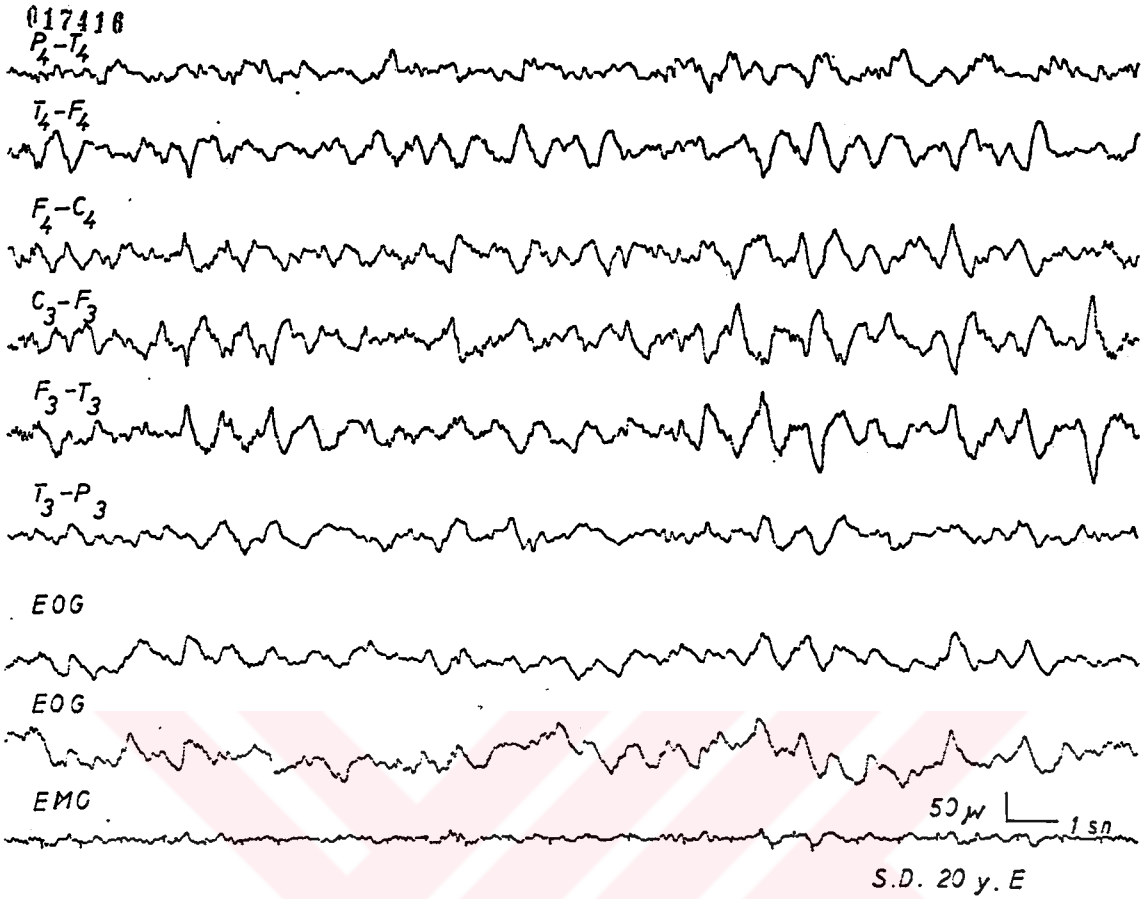
Bu fazda beynin temel bioelektrik aktivitesi giderek yavaşlar; EEG'de yüksek amplitüdlü (75 μ v), 1-2 Hz'lik yavaş dalga aktivitesi bir epokun % 20-50'sini oluşturduğunda III.fazdan bahsedilebilir. Burada uyku iğlerine ve K-komplekslerine seyrekleşmiş olarak rastlanabilir. Kas tonusu da II.faza oranla daha düşüktür.

NREM IV

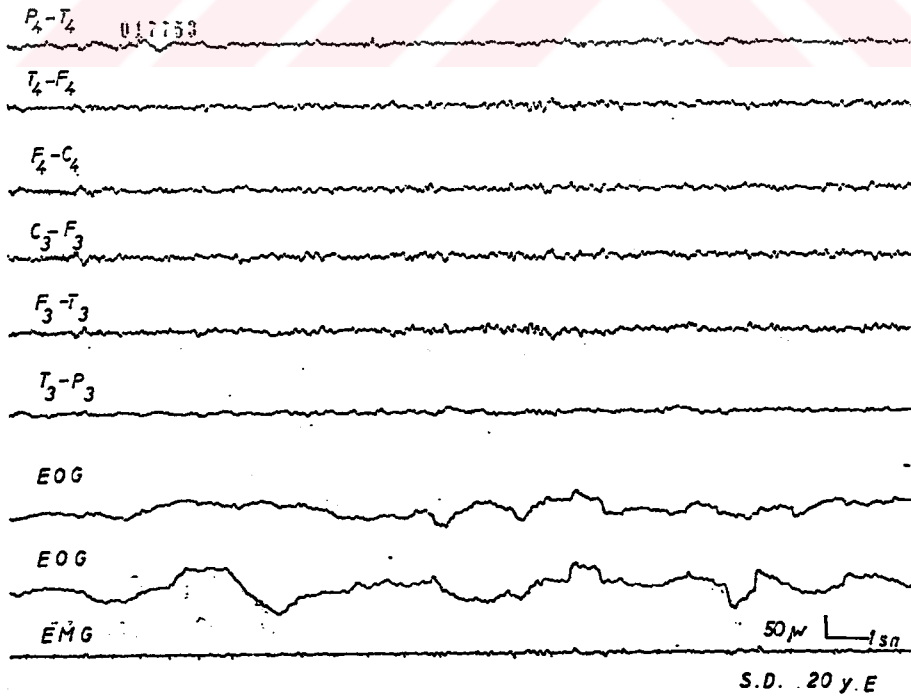
EEG'de yüksek amplitüdlü delta aktivitesi % 50'den fazla olduğunda IV. fazdan bahsedilebilir. NREM III ile birlikte bazı yazarların deyimiyle yavaş dalga uykusunu oluştururlar ("slow wave sleep"). Bu fazda kas aktivitesi oldukça azalmış olup beden hareketleri görülmez (Resim 3).

REM

Aserinsky ve Kleitman tarafından hızlı göz küresi hareketlerinin tanımlanmasından sonra 1957'de Dement ve Kleitman bu göz küresi hareketleri ile rüya görme arasında ilişki kurmuştur. O zamandan beri REM fazı rüyaların görüldüğü dönem olarak ilgi çekmiş, ancak bugün bu ilişkinin % 100 olmadığı, diğer fazlarda da rüya görülebileceği gösterilmiştir.



Resim 3



Resim 4

REM fazı gece içinde her uyku siklusunda NREM fazını izleyerek, sabaha karşı daha sık olmak üzere erişkinde yaklaşık 90 dakikada bir, çocukta ise daha kısa sürelerle tekrarlar.

Bu dönemde temel aktivite I.fazdakine benzer şekilde mikst frekanslı ve düşük amplitüdüdür. 3 Hz'lik kısa süreli testere dişini andırır dalgalar REM fazının bir başka özelliğidir.

Bu faza ismini veren diğer bir özellik de sabaha karşı sıklaşan hızlı göz küresi hareketleri ("rapid eye movements") ile hemen hemen kaybolan kas tonusudur. Kaybolmuş kas tonusu üzerinde ara sıra tekrarlayan kas seyirmeleri de REM'de tipiktir(30,35,61), (Resim 4).

Traselerin değerlendirilmesinin ikinci aşamasında tüm tetkik süresi genellikle ikinci siklustan itibaren ikiye ayrılmıştır. Daha sonra jeneralize, bilateral, simetrik, senkron deşarjlar uyanıklık ve uykunun tüm fazlarında sayılmıştır. Sayımlar genellikle tüm tetkiki kapsamış, ancak fazların 10 dakikadan uzun olduğu hallerde 10 dakika aralıklı beşer dakikalık örneklerin sayılması şeklinde yapılmıştır.

Ayrıca uykunun geçiş dönemlerinde patolojinin yoğunluğunda artış olup olmadığını görmek amacıyla her faz değişimi öncesi ve sonrasındaki bir dakika geçiş fazı olarak değerlendirilerek buradaki deşarjlar da sayılmıştır.

Sayım işlemi sırasında patolojinin formunda ve tipindeki değişiklikler ayrıca belirlenmiştir.

Böylece ilk aşamada gecenin ilk yarısı için uyanıklık, I.faz, II.-faz, III. faz, IV. faz, REM fazı, geçiş fazlarında olmak üzere yedi dönemde, ikinci yarısı için yine yedi dönemde, ayrıca ilk ve son uyanıklıkta olmak üzere toplam 16 dönemde jeneralize deşarjlar sayılmış, daha sonra

bu rakam sayılan epok sayısı ile bölünerek 16 dönemde epok başına düşen deşarj yoğunluğu bulunmuştur.

Jeneralize deşarjların özellikle uykunun yüzeysel dönemlerinde uzun süreli, derin dönemlerinde ise kısa süreli paroksizmler halinde ortaya çıktığı gözlenmiş, bu paroksizmlerin rastlandığı hastalarda ortaya çıkabilecek farklılıkları, değerlendirebilmek amacıyla sayım işlemi bir deşarj paroksizmini bir tek deşarj saymak ve aynı paroksizmin içindeki deşarj sayısını saymak şeklinde iki kez tekrarlanmış ve deşarj yoğunluğu iki rakam olarak belirlenmiştir.

Gece içindeki 16 dönemde saptanan deşarj yoğunluğu değerleri grafikler üzerinde her hasta için ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

Ancak daha sonra istatistiksel ve pratik değerlendirme amacıyla her hasta için ortak bir uyanıklık, I.faz, II.faz, III+IV. faz, REM fazı yoğunluk değeri hesaplanmış, genel karşılaştırma ve istatistiklerde bu değer kullanılmıştır.

IV- Vakaların klinik değerlendirmesi

Hastaların klinik değerlendirmesi yapılırken hastanın yaşı, hastalık süresi, nöbet başlangıç yaşı, nöbetlerin türü ve sıklığı, birden fazla nöbet olduğu hallerde ortaya çıkış sıraları ve yaşları, nöbetlerin uyku-uyanıklık siklusu ile ilişkileri ve tedaviye cevapları, öz ve soy geçmiş özellikleri, elektrografik bulguları ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Bu özellikler yardımcı ile her hastanın 1989 uluslararası epilepsiler ve epileptik sendromlar sınıflaması içindeki yeri belirlenmiş ve her sendrom için yukarıdaki parametreler tekrar karşılaştırılmaya çalışılmıştır.

Çalışmanın bu aşamasında hasta grubunun özellikleri dolayısı ile yukarıdaki parametrelerin belirlenmesi sırasında karşılaştığımız bazı zorluklardan bahsetmek istiyoruz.

İdiopatik jeneralize epilepsilerin genellikle tedaviye iyi cevap

veren epilepsiler olduğu bilinmektedir. Ancak bu tür epilepsilerin bazılarında seneler sonra farklı türden nöbetler ortaya çıkabilmekte, erişkin yaşına kadar hastalığın prognozu hakkında fikir yürütmek genellikle mümkün olmamaktadır. Bu nedenle hastalarımızda prognoza yönelik somut karşılaştırmalar yapmaktan kaçınılmış, bunun yerine tedaviye cevap değerlendirilmiştir. Ancak daha önce de belirtildiği gibi bu gruptaki hastaların tedaviye cevapları genellikle iyidir ve erişkin yaşa gelmeden tedavinin kesilmesi söz konusudur.

Polikliniğimizin erişkin epilepsi polikliniği olması burada incelenen idiopatik jeneralize epilepsilerin ya geç başlamış ya da tedavinin kesilemediği epilepsiler olmasını gerektirmektedir.

Yukarıdaki faktörler nedeniyle hastaların tedaviye cevabı değerlendirilirken 2 grup oluşturulmuş ve tedavinin sürdürülmek zorunda kaldığı ancak tedavi ile seyrek olarak veya kolaylaştırıcı faktörlerin etkisi ile nöbet geçiren hastalar tedaviye iyi cevap veren gruba, tedavi ile nöbetlerin kısmen azalsa bile sıklıkla devam ettiği ve tekli veya ikili antiepileptik tedavi ile yetinilmeyip bir üçüncü antiepileptiğin eklendiği hastalar ise tedaviye kötü cevap veren gruba alınmıştır.

B U L G U L A R

Çalışmanın bu bölümünde önce tüm hastalarımızın klinik ve elektrografik bulguları verilmiş, daha sonra ise bu bulgular yardımı ile hastalar sendromlar halinde gruplaştırılarak aynı bulgular ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

1- Yaş:

Çalışmamız sonunda hastalarımızın yaşlarına bakıldığında 16-41 yaş arasında değiştiği, yaş ortalamalarının 22 ± 6 olduğu görülmüştür.

2- Cinsiyet:

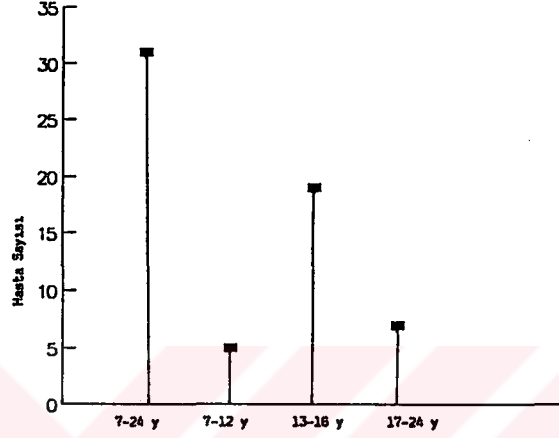
Hastalarımız arasında cinsiyet farkı saptanamamış, çalışma grubu 16 erkek ve 15 kadından oluşmuştur.

3- Nöbet başlama yaşı

Nöbeti en erken başlayan hastamız 7 yaşında, en geç başlayanı ise 24 yaşındadır. Nöbet başlama yaşı ortalaması ise 14 ± 2 olarak bulunmuştur. Hastalar nöbet başlama yaşlarına göre gruplara ayrıldığında 5 hastada (% 16,1) nöbetlerin 7-12 yaş arasında, 19 hastada (% 61,3) 13-16 yaş arasında, 7 hastada (% 22,5) ise 17-24 yaş arasında başladığı görülmüştür (Şekil 1).

Tedaviye iyi cevap veren 22 hastada nöbet başlama yaşı ortalaması $14,7 \pm 3,7$ kötü cevap verenlerde ise $11,5 \pm 4,4$ 'dir.

Özetle, hastalarımızda nöbetlerin sıklıkla 13-16 yaş diliminde, tedaviye kötü cevap verenlerde ise daha erken başladığı söylenebilir.



Şekil 1

4- Hastalık Süresi

Hastalarımızın hiç birinde tedavi kesilmesinin çalışma sonuna kadar mümkün olmadığı gözönüne alındığında ilk nöbet tarihinden, çalışmamızın sonuna kadar geçen zaman hastalık süresi olarak değerlendirilmiş ve tüm hastalar için ortalama 8 ± 6 sene bulunmuştur. Bu rakam hastalarımızın izlenme süreleri hakkında da fikir vermektedir.

Poligrafik uyku tetkiki sırasında hastalarımızın ne kadar zamandır nöbet geçirdikleri hesaplandığında bu süre ortalama 7 ± 6 sene bulunmuştur. Tedaviye iyi cevap veren grupta hastalık süresi ortalaması $7 \pm 5,8$ sene kötü cevap veren grupta ise $11,8 \pm 5,9$ senedir.

5- Nöbet türü:

Hastalarımızın geçirdikleri nöbetlerin türüne bakıldığında jeneralize tonik-klonik, absans ve miyoklonik nöbeler oldukları görülmüştür. Jeneralize tonik-klonik nöbetler 31 hastanın 29'unda, buna karşılık absanslar 16, miyoklonikler ise sadece 6 hastada görülmüştür. Başlangıçtaki

nöbet türüne bakıldığında, 20 hastada jeneralize tonik-klonik, 11 hastada absans nöbeti olduğu görülmüş, 15 hastada yedisi aynı sene içinde olmak üzere ortalama 1,8 senede ikinci bir tür nöbet, dört hastada da üçüncü tür nöbet ortaya çıkmıştır. Anamnez sırasında gösterdiğimiz tüm titizliğe rağmen absans ve miyoklonik nöbetlerin bir müddet gözden kaçabildiği görülmüş, bu nedenle nöbetlerin başlangıç sırası ve zamanı hakkındaki bilgiler kısmen şüphe ile karşılanmıştır.

Hastalar nöbet türleri ve tedaviye cevap kriterleri yönünden değerlendirildiğinde tedaviye cevabı iyi olan 22 hastanın 16'sı (% 74) tek tür nöbet geçirmiştir. Diğer altı hastanın beşi iki tür, biri ise üç tür nöbet geçirmiş olup, iki ve üç tür nöbet geçirme oranı bu hastalar için % 26'dır. Halbuki tedaviye kötü cevap veren grupta tek tür nöbet geçiren hasta oranı 0 olup dokuz hastanın altısı iki, diğer üçü de üç tür nöbet geçirmişlerdir. Dolayısı ile bu grupta iki ve üç tür nöbetin varlığına % 100 oranında rastlanmıştır (Tablo 4).

Tablo 4

Nöbet türü Tedaviye cevap	Jen. tonik. klonik	Absan	Miyoklonik	J.T.K. + Absan	J.T.K. + Miyoklonik	TK + Absans + Miyoklonik
İyi n=22	14	2	0	5	0	1
Kötü n=9	0	0	0	5	1	3
Toplam	14	2	0	10	1	4

6- Nöbet-uyku siklusu ilişkileri

Hastalarımız nöbetleri uykuda, uyanırken veya uyanıklıkta ve uyku-uyanıklık ilişkisi belirsiz olanlar şeklinde üçe ayrılarak incelenmiştir. % 90 nöbetin yukarıdaki durumlardan birine uyması hastanın o gruba sokulabilmesi için yeterli sayılmıştır. Jeneralize tonik-klonik ve absans nöbetlerinin birarada olduğu hastalarda uyku siklusundan etkilenme değerlendirilirken jeneralize tonik-klonik nöbetler gözönüne alınmıştır.

31 hastanın dokuzunda nöbetler uykuda (% 29), 10 hastada uykudan uyanırken veya uyanıklıkta (% 32,2), diğer 12 hastada ise gündüz ve gece, uyku siklusu ile ilişkisiz olarak meydana gelmiştir (% 38,8).

Tablo 5'de tedaviye cevap ve uyku uyanıklık ilişkisi değerlendirilmiş, ancak hastaların gruplara birbirine yakın oranlarda dağıldıkları görülmüş ve herhangi bir korelasyona gidilememiştir (Tablo 5).

Tablo 5

Tedaviye cevap	Uyku İlişkisi	Uykuda	Uyanırken ve uyanıklıkta	Uyku ve uyanıklıkta
İyi n=22		7	7	8
Kötü n=9		2	3	4
Toplam n=31		9(%29)	10(%32.2)	12(%38.8)

7- Öz ve soy geçmiş özellikleri:

Bu bölümde hastaların doğum travması, gelişim, febril konvülsiyon, kafa travması ve ailede epilepsi özellikleri değerlendirilmiş, iki hastanın doğum travması geçirdiği, ancak mental ve motor gelişiminde bir aksamanın olmadığı, iki hastamızda "enüresis nocturna" olduğu, başka iki hastamızda ise konuşmanın kısmen geç başladığı saptanmıştır.

İdiopatik (primer) jeneralize epilepsilerin ortak özelliklerinden biri olan genetik yükünlük açısından fikir vermesi dolayısı ile hastalarımızın ailelerinde nöbet varlığı araştırılmış, sadece beş vakamızın ailesinde bulunmuştur (% 16,1).

8- Nöbet sıklığı ve tedaviye ait özellikler

Hastalarımız daha önce de belirtildiği gibi absans, jeneralize tonik-klonik ve miyoklonik nöbetler geçirmekteydiler. Bu nöbetlerin kendi-

lerine has sıklık özellikleri dolayısı ile genel bir kapsam içinde frekanslarını belirlemek oldukça güçtür. Zira absans nöbetlerinin 50-100/gün veya 3-5/2 gün sıklığında görmek mümkün olduğu halde jeneralize tonik-klonik nöbetler 1/ay ile 1/sene sıklıkla görülmekte, miyoklonilere ise genellikle 2-3/gün sıklıkla rastlanmaktadır. Frekansları yukarıda belirtildiği kadar farklı nöbetleri standart bir çerçeve içinde değerlendirmenin getirebileceği yanlışlıkları kabullenerek, pratik bir sonuca varabilmek için hastalarımızda nöbetler ayda birden fazla, ayda bir veya daha az, üç ayda bir veya daha az, senede bir veya daha az olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. Tablo 6'da başvuru öncesi nöbet sıklıklarına göre hastalarımızın dağılımı görülmektedir. Aynı tabloda tedaviye iyi ve kötü cevap veren hastaların çeşitli nöbet sıklığı dilimlerindeki oranları da belirtilmiştir (Tablo 6).

Hastalarımızın 18'i (% 58) ayda birden fazla, beşi (% 16) ayda birden az, beşi (% 16) üç ayda birden az, üçü ise (% 10) senede birden az nöbet geçirmekteydiler. Bu oranlar tedaviye iyi ve kötü cevap veren gruplarda ayrı ayrı değerlendirildiğinde başlangıçtaki nöbet sıklığının iyi grupta değişik sıklık dilimlerine sırasıyla % 41, % 23, % 23 ve % 13 olarak dağıldığı, halbuki kötü grupta tüm hastaların ayda birden çok nöbet geçirdikleri görülmüştür (Tablo 6).

Tablo 6

Nöbet sıklığı	Tedaviye cevap	İyi n=22	Kötü n=9	Toplam
>1/ay		9 (% 41)	9 (% 100)	% 58 (18)
<1/ay		5 (% 23)	0 (% 0)	% 16 (5)
<1/3 ay		5 (% 23)	0 (% 0)	% 16 (5)
<1/sene		3 (% 13)	0 (% 0)	% 10 (3)

Çalışmanın sonunda hastaların almakta oldukları tedavilere bakıldığında dokuz hastanın (% 29) difenilhidantoin, barbitürat türevleri veya Na valproat, 11 hastanın (% 30,5) difenilhidantoin+barbitürat türevi veya Na Valproat+barbitürat türevi kombinasyonu, diğer 11 hastanın (% 30,5) ise ikiden fazla antiepileptik ile tedavi edildiği görülmüştür. Özetle tedaviye iyi cevap verdikleri bilinen bir epilepsi grubunda hastalarımızın 20 tanesi (% 59,5) ikili veya daha fazla antiepileptik tedaviye devam etmek zorunda kalmışlardır (Tablo 7).

Tablo 7

Tedaviye cevap	İyi n=22	Kötü n=9	Toplam n=31
Tedavi			
Tek antiepileptik	9	0	9 (% 29)
İki antiepileptik	10	1	11 (% 30.5)
Politerapi	3	8	11 (% 30.5)

Yukarıdaki antiepileptik kullanımlar, tedaviye iyi ve kötü cevap veren gruplarda ayrı ayrı değerlendirildiğinde iyi grupta dokuz hastanın tek, 10 hastanın ikili, sadece üç hastanın ise ikiden fazla antiepileptik ile tedavi edildikleri görülmüş, kötü grupta dokuz hastanın sekizinde politerapiye gerek duyulmuş, sadece diğer bir hastada ikili antiepileptik tedaviye devam edilmiştir. Tedaviye kötü cevap veren grupta monoterapide olan hasta yoktur.

Yukarıda belirtilen tedavilerin uygulandığı hastalarda çalışma sonundaki nöbet sıklıkları değerlendirilmiş, 31 hastamızdan 19'unda nöbetlerin tamamen kaybolduğu, üçünde ise nöbetlerin kolaylaştırıcı faktörler ortaya çıktığında seyrek olarak devam ettiği, diğer dokuz hastamızda ise nöbetlerin azalsa bile devam ettiği görülmüştür.

Özetlemek gerekirse başvuru sırasında hastalarımızın % 60'a yakın bölümü ayda birden çok nöbet geçirmekte idi. Tedaviye kötü cevap veren gruptaki hastaların hepsi başlangıçtan itibaren nöbetlerin en sık görüldüğü grupta yer almışlar, bunların % 90'a yakın bölümüne politerapi uygulanmak zorunda kalmış ve bu tedaviye rağmen nöbetleri devam etmiştir.

9- Elektrografik bulgular

a) Rutin EEG

Çalışmamıza daha önce de belirtildiği gibi rutin EEG'leri normal, normal sınırlar içinde veya normal temel aktivite zemininde jeneralize deşarjları olan hastalar alınmıştır. Hastalarımızın rutin EEG'leri değerlendirilirken, daha önce yapılmış tüm EEG tetkikleri gözönüne alınmış, bunların içinde patolojinin en belirgin olduğu tetkik değerlendirilmiştir. Örneğin dört kez EEG tetkiki yapılan bir hastada ilk EEG'de primer jeneralize deşarjlar görülmüş ise daha sonraki EEG'ler normal bile olsa bu hasta jeneralize deşarjları olanlar grubuna dahil edilmiştir.

Rutin EEG özelliklerini incelerken hastalar üç gruba ayrılmıştır. Bu gruplar aşağıdaki şekilde belirlenmiştir:

- Tüm EEG'leri normal olanlar
- Spontan veya aktive edici yöntemler ile jeneralize deşarjları ortaya çıkanlar
- Paroksismler halinde jeneralize deşarjları olanlar.

Tablo 8'de tedaviye iyi ve kötü cevap veren hastaların kontrollerde veya uyku tetkiki öncesi sakin uyanıklıkta yapılan EEG değerlendirmelerine göre yukarıdaki gruplara dağılımı görülmektedir.

Kontroller sırasında 10 hastanın (% 32) EEG'sinin normal, dokuz hastanın (% 29) jeneralize deşarjları olduğu görülmüş, 12 hastanın ise (% 39) jeneralize deşarjlarının paroksismler halinde ortaya çıktığı saptanmıştır. Başka bir deyişle hastalarımızın % 32'sinin rutin EEGlerinde patoloji saptanamamış, bu oran tedaviye iyi cevap veren grupta % 41 iken kötü grupta % 11 bulunmuştur.

Hastalarımızın uyanıklık EEG'leri bir müddet sonra uyku öncesi sakin uyanıklık döneminde tekrar değerlendirildiğinde, ki bu süre tedaviye iyi cevap verenlerde ortalama üç, kötü cevap verenlerde dört yıldır, 31 hastadan 25'inin (% 80) EEG'sinin normal olduğu görülmüştür.

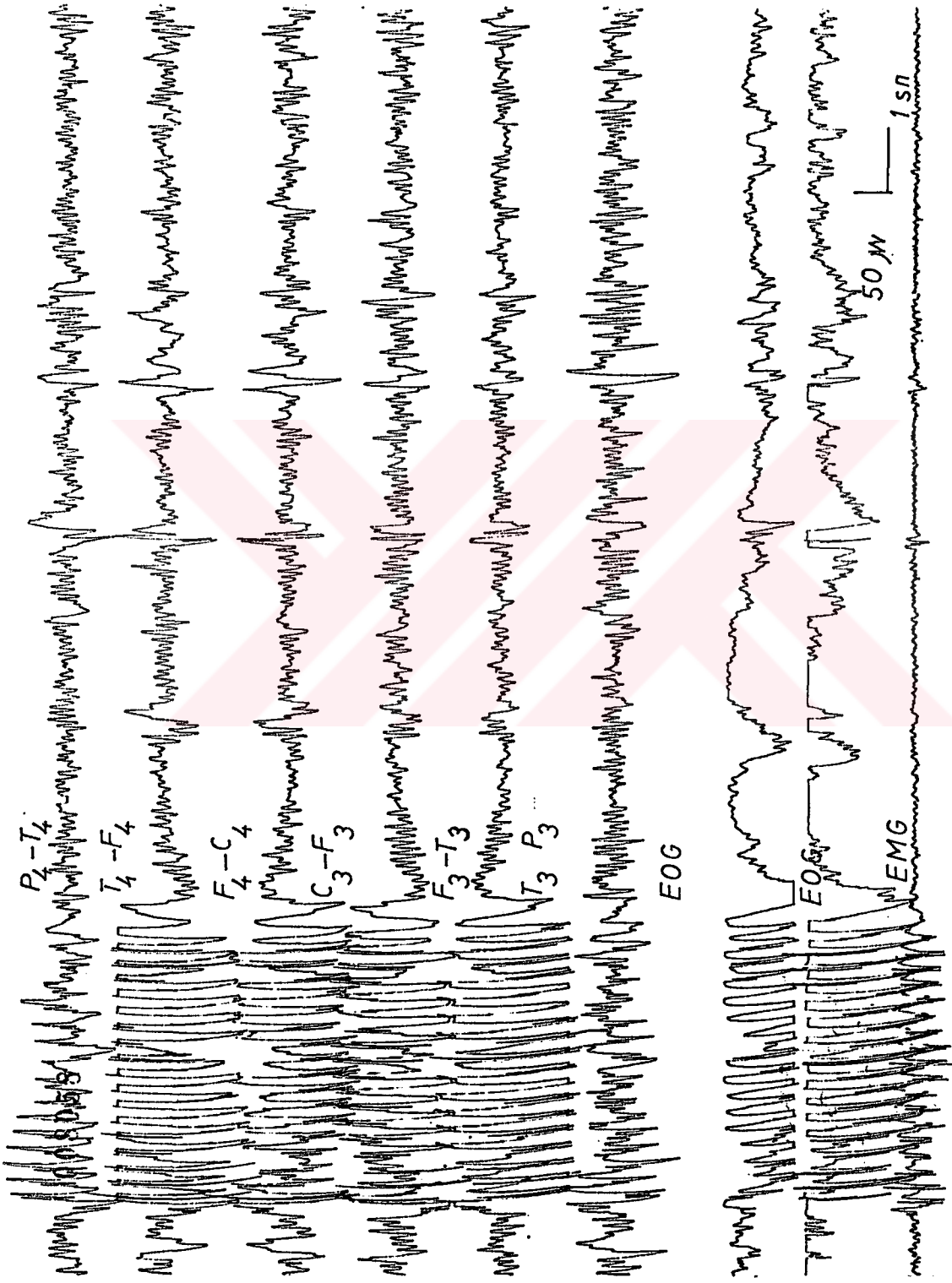
Bu aşamada idiopatik jeneralize epilepsiler kapsamına giren hastalarımızın uyanıklık EEG'lerindeki patolojilerin formlarından bahsetmek istiyoruz. Daha önce de belirtildiği gibi hastalarımızın % 32'sinin EEG'leri normal veya normal sınırlar içinde idi. Bazı hastalarda hiperventilasyon veya fotik stimülasyon gibi patolojiyi aktive edici yöntemler kullanıldığında jeneralize, bilateral, simetrik, senkron, tek tek veya paroksismler halinde "spike and wave" veya "polyospike and wave" deşarjlar ortaya çıkmıştır. Bazı hastalarımızda ise akitvite edici yöntemler kullanılmaksızın yukarıda sözü edilen patolojiler görülmüştür (Resim 5)

b) Polisomnografi verileri

Hastalarımızın tüm gece tetkiki sonrasında traseler gözden geçirildiğinde 31 hastanın 13'ünün poligrafik uyku EEG'leri normal veya normal sınırlar içnide bulunmuştur. Diğer 18 hastada ise jeneralize, bilateral, simetrik, senkron deşarjlar saptanmıştır. Daha önce hastalarımızın uyku öncesi sakin uyanıklıkları değerlendirildiğinde 25 hastanın EEG'sinin normal, diğer altı hastanın ise bu sırada jeneralize deşarjları veya jeneralize deşarj paroksismleri olduğu görülmüştür (Tablo 8). Bu da uyku öncesi sadece altı hastadaki patolojinin uykunun aktivatör etkisi ile 18 hastada belirdiğini göstermektedir. Diğer bir deyişle, poligrafik uyku tetkiki ile uyku öncesinde EEG'leri normal olan 25 hastanın 12'sinde (% 48) patoloji ortaya çıkarılabilmıştır.

I-Jeneralize deşarjların uykunun fazlarına sayısal dağılımı

Çalışmamızın bu aşamasında hastalarımızda gördüğümüz uyku-interiktal deşarjlara ait genel özelliklerden bahsetmek istiyoruz.



uyanıklık B.T: 17 y, E

Resim 5

Tablo 8

Tedaviye cevap EEG	Rutin EEG			Uyku öncesi uyanıklık EEG'si		
	İyi n=22	Kötü n=9	Toplam n=31	İyi n=22	Kötü n=9	Toplam n=31
Normal	9(%41)	1(%11)	10(%32)	19(%86)	6(%67)	25(%80)
Jeneralize deşarj	7(%32)	2(%22)	9(%29)	0(%0)	1(%11)	1(%3)
Jeneralize deşarj paroksizmi	6(%27)	6(%67)	12(%39)	3(%14)	2(%22)	5(%17)

Daha önce de belirtildiği gibi hastalarımızdan 13'ünün uyanıklık ve uyku EEG'leri normal veya normal sınırlar içinde idi.

Bu hastaların dışındaki 18 hastada uykuda jeneralizedeşarjların ortaya çıktığı görülmüştür. Bunlar uykunun fazlarına sayısal dağılım açısından genel hatlarıyla incelendiğinde genellikle aşağıda tarif edilen üç paterne uydukları saptanmıştır.

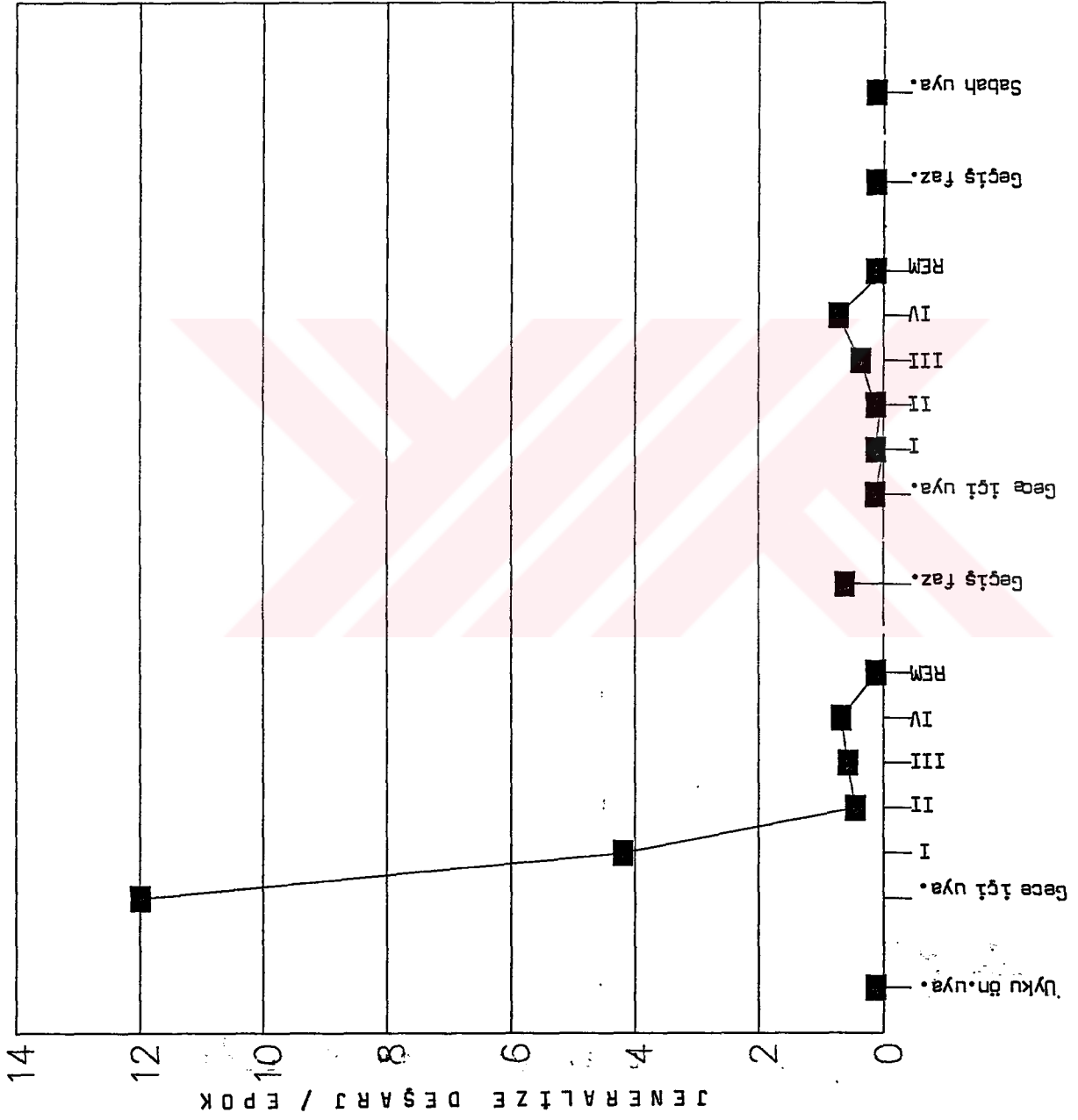
1- Uyanıklıkta ve NREM I'de patolojinin saptanamadığı, NREM II'den itibaren uykunun derinleşmesi ile jeneralizedeşarjların progresif artış gösterip, daha sonra REM'de patolojinin silindiği hastalar ki bunlarda jeneralizedeşarjlar tek tek veya çok kısa süreli paroksizmler halinde ortaya çıkmışlardır (Şekil 2).

2- Bu grup hastalarda tetkik öncesi sakin uyanıklıkta ve sabah uyandıktan hemen sonra yapılan uyanıklık tetkikinde patoloji saptanamamıştır. Ancak gece içi uyanıklık ve NREM I'de jeneralize deşarjlar uzun süreli paroksizmler halinde belirmiş, NREM II'de paroksizmlerin süreleri kısalarak, frekansları düşmüştür. NREM III ve IV'de paroksizmler NREM II'ye göre daha sık belirmeye başlamıştır. REM'de ise patoloji ya kaybolmuş ya da ileri derecede azalmıştır. Bu özellikler dolayısı ile hastalarda en yüksek deşarj yoğunluklarına gece içi uyanıklık ve NREM I'de rastlanmış, NREM II'de azalan yoğunluk değerleri NREM III ve IV'de tekrar artmış, ancak gece içi uyanıklık değerlerinin üzerine çıkmamıştır. REM'de ise yoğunluk değerleri sifıra kadar düşebilmiştir (Şekil 3).

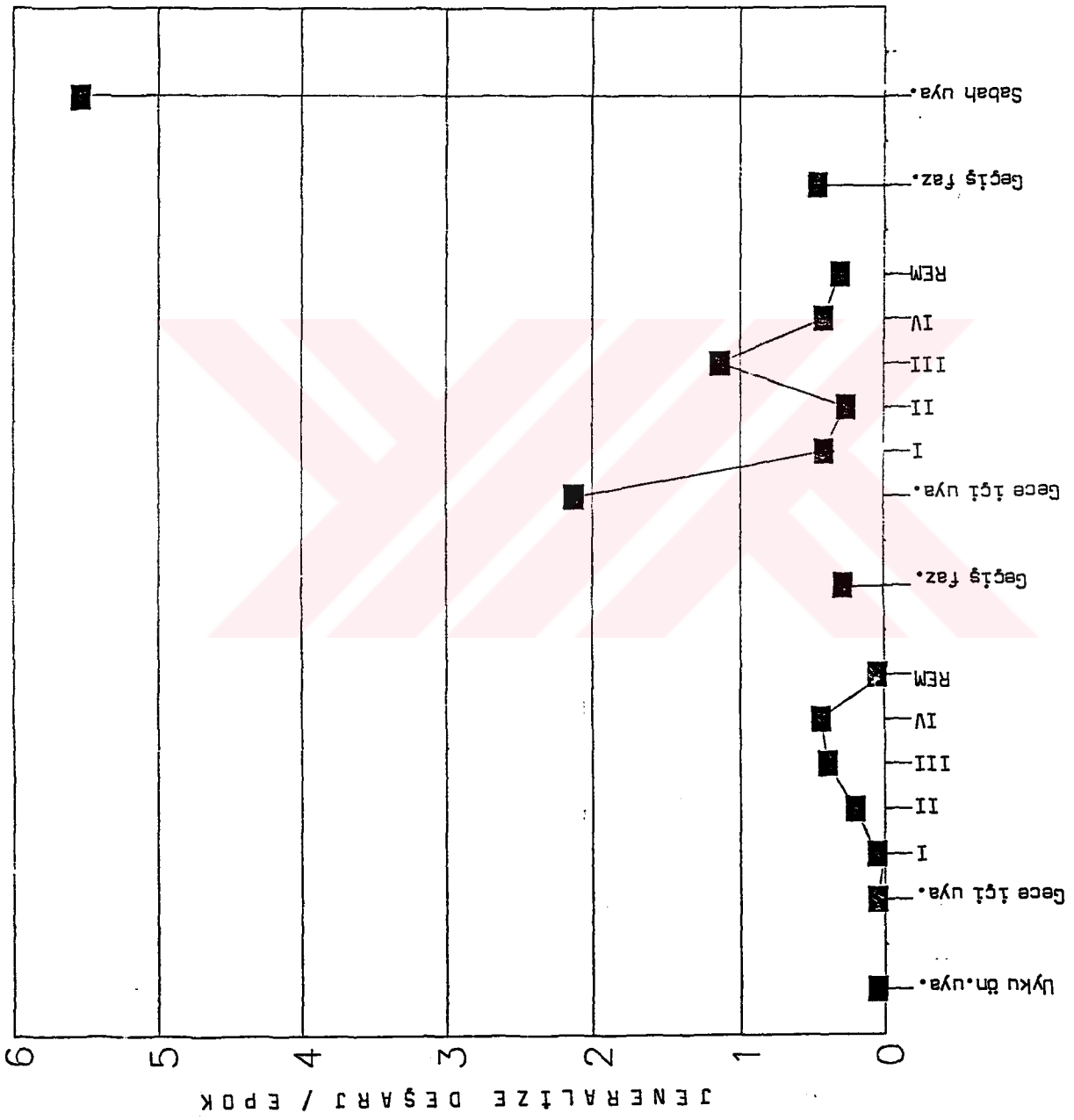
3- Bu grubun özelliklerine az sayıda hastada rastlanmıştır. Bunlar uyku öncesi sakin uyanıklık ve sabah uyandıktan hemen sonra uzun süreli paroksizmler halinde patolojinin ortaya çıktığı, NREM I'de patolojiye rastlanmayan, ancak NREM II, III ve IV'de jeneralize deşarjların tek tek ortaya çıktığı yani uykunun derinleşmesi ile artış gösterdiği vakalardır. REM'de ise jeneralize deşarjlar tekrar paroksizmlere dönüşerek uyanıklıktakini andırır şekilde ortaya çıkmışlardır. Dolayısı ile en yüksek yoğunluk değerlerine uyanıklık ve REM'de rastlanmış, NREM II, III ve IV'de değerler progresif artış göstermiş, ancak uyanıklık ve REM değerlerine ulaşamamıştır (Şekil 4).

Şekil 2, 3, ve 4'te yukarıdaki gruplara örnek olabilecek birer vakanın tüm uyku tetkiki süresince 16 dönemdeki jeneralize deşarj yoğunlukları grafikler halinde gösterilmiştir.

Hastalarımızın gecenin ilk ve ikinci yarısını kapsayan grafikleri incelendiğinde 18 hastanın 14'ünde gecenin ikinci yarısında jeneralize deşarjların yoğunluğunda azalma görülmüştür. Ancak diğer dört hastamızdan ikisinde yoğunluk değerleri değişmemiş, ikisinde ise deşarj yoğunluğu ikinci yarıda artış göstermiştir. Şekil 5'de jeneralize deşarjların gecenin ikinci yarısında artış gösterdiği hastalarımızdan birinin çeşitli dönemlere ait yoğunluk değerleri görülmektedir (Şekil 5).

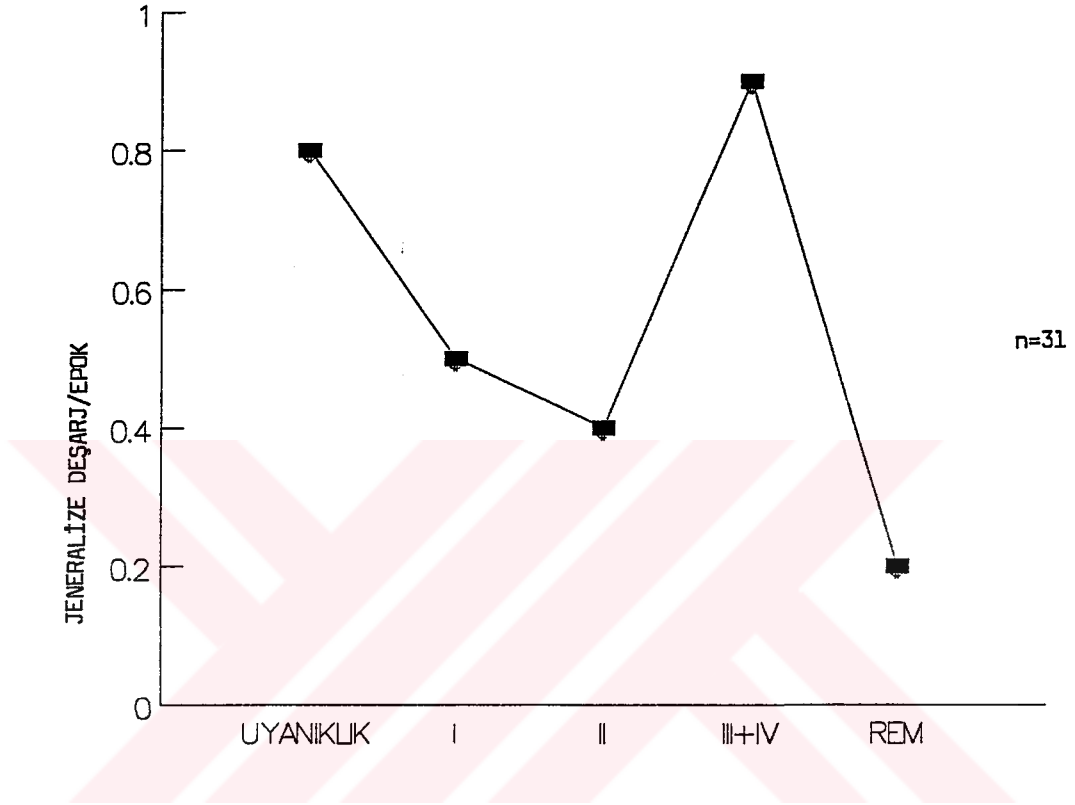


Şekil 3



Şekil 5

Uyanıklık, NREM I, NREM II, NREM III + IV ve REM'de tüm hastaların ortalama deşarj yoğunluk değerleri hesaplandığında sırasıyla $0,8\pm 1,1$, $0,5\pm 0,7$, $0,4\pm 0,5$, $0,9\pm 1,1$, $0,2\pm 0,3$ bulunmuştur (Şekil 6).



Şekil 6

Tüm hastalarımız için çizilen eğri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlılık bulunamamıştır.

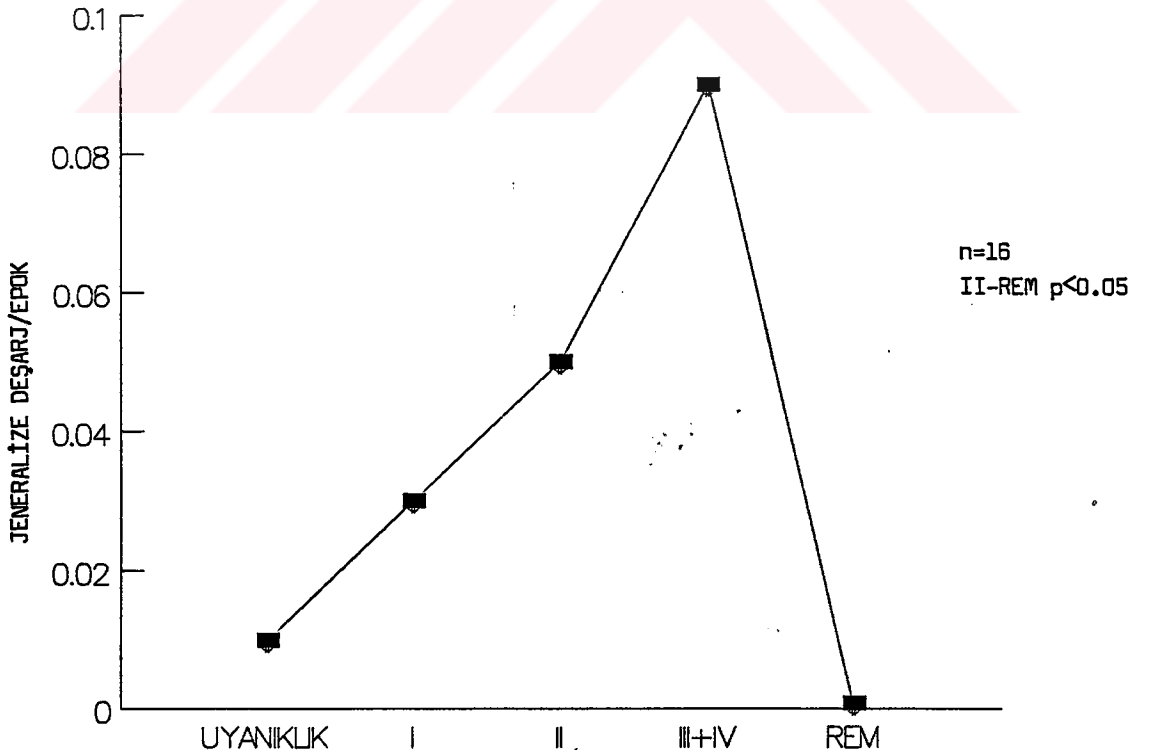
Daha sonra tek tür nöbeti olan hastalarımızın jeneralize deşarjlarının uykudan nasıl etkilendiği araştırılmış, 16 hastanın epok başına düşen jeneralize deşarj ortalaması uyanıklık için $0,01\pm 0,02$, NREM I için $0,03\pm 0,11$, NREM II için $0,05\pm 0,09$, NREM III + IV için $0,09\pm 0,18$, REM için 0 bulunmuştur (Tablo 10).

Bu hastaların uykudan etkilenme paternine bakıldığında uyanıklıktan itibaren gittikçe artarak, jeneralize deşarjlar derin yavaş uykuda en yüksek değerine ulaşmış ve REM'de tamamen kaybolmuştur. (Şekil 7). Ancak istatistiksel değerlendirmede sadece NREM II ile REM arasındaki farkın anlamlı olduğu bulunmuştur.

Tablo 10

Uyanıklık	I	II	III+IV	REM
0,01	0	0,33	0,75	0
0,09	0	0,15	0,1	0
0	0,03	0,14	0,23	0
0,05	0,01	0,16	0,3	0
0	0	0,1	1	0
0	0	0	0	0
0	0	0	0	0
0	0	0	0	0
0	0	0	0	0
0	0	0	0	0
0	0	0	0	0
0	0	0	0	0
0	0	0	0	0
0	0	0	0	0
0	0	0	0	0
0	0	0	0	0
0,01 ± 0,02	0,03 ± 0,11	0,05 ± 0,09	0,09 ± 0,18	0 0

Jeneralize deşarj/epok n=16



Şekil 7

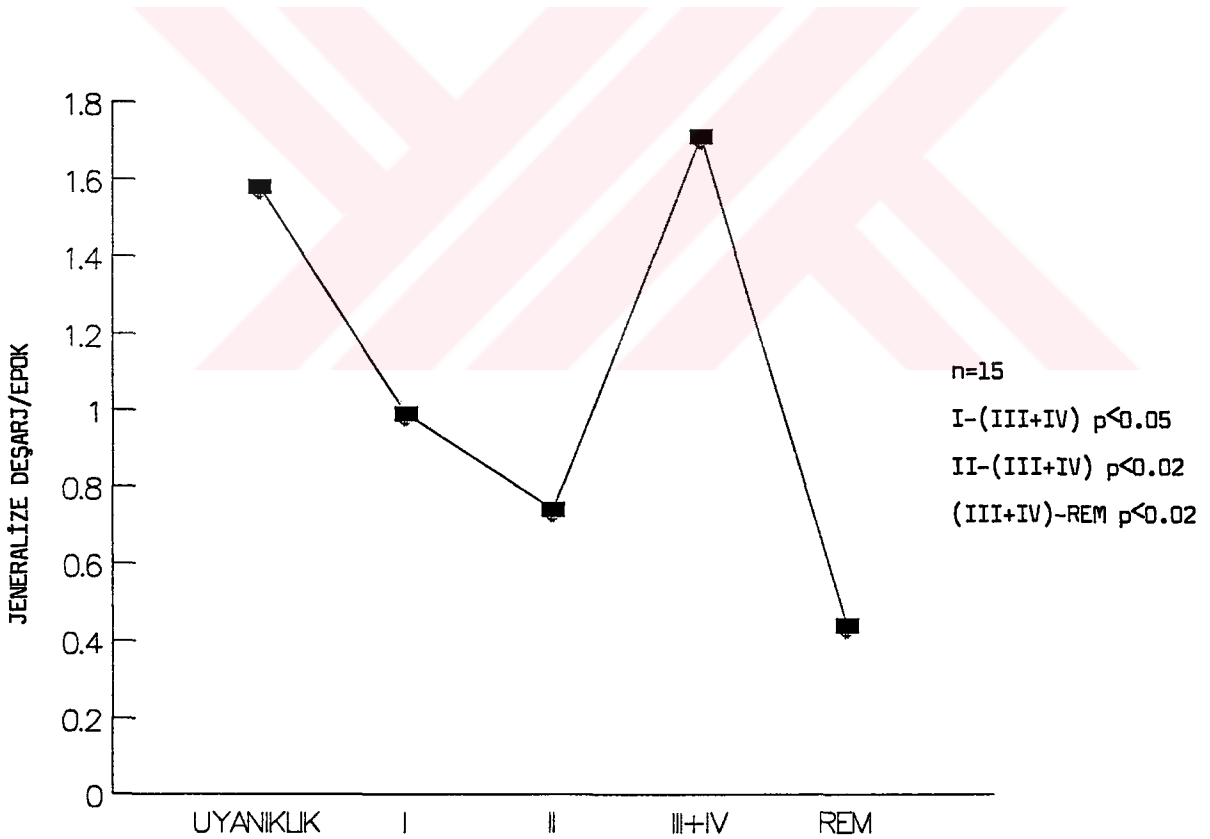
Çalışmamızın sonuna kadarki hastalık süresince ikinci veya üçüncü bir nöbetin eklendiği 15 hastanın uykudaki jeneralize deşarj yoğunlukları incelendiğinde aşağıdaki ortalama değerler saptanmıştır. Uyanıklık: $1,58 \pm 2,18$, NREM I: $0,99 \pm 1,78$, NREM II: $0,74 \pm 1,17$, NREM III+IV: $1,71 \pm 2,43$, REM: $0,44 \pm 1,08$. (Tablo 11).

Tablo 11

Uyanıklık	I	II	III+IV	REM
0	0	0	0	0
0	0	0	0	0
2,53	0,27	0,24	0,46	0,12
2,23	0,75	0,29	0,81	0
6,3	0	0,18	0,66	1,45
0,22	0,34	0,19	0	0
0,35	1,01	0,94	0,62	0,28
0,24	0	0,67	3,35	0
9,76	6,92	4,84	9,7	4,3
0	0,14	0,49	1,7	0,03
0,24	3,11	1,12	3,1	0,06
0,2	0,09	0,32	0,61	0,27
0,2	0,7	0,24	0,61	0,02
1,45	1,6	1,55	3,55	0,16
0	0	0,06	0,55	0
1,58 $\pm 2,18$	0,99 $\pm 1,78$	0,74 $\pm 1,17$	1,71 $\pm 2,43$	0,44 $\pm 1,08$

Jeneralize deşarj/epok n=15

Bu değerler grafik üzerinde incelendiğnide en yüksek değerler derin yavaş uykuda ve uyanıklıkta görülmüş, NREM I ve II'de azalan jeneralize deşarjlar REM'de en düşük değere ulaşmıştır. (şekil 8). Bu değerler istatistiksel olarak karşılaştırıldığında NREM III+IV'deki artış NREM I'e ($p < 0,05$) ve NREM II'ye göre ($p < 0,02$) anlamlı bulunmuştur. REM'deki azalmada NREM III+IV'e göre ($p < 0,02$) anlamlıdır.



şekil 8

Tek tip nöbeti olan hastalarla iki ve üç tür nöbeti olan hastaların uykunun çeşitli fazlarındaki deşarj yoğunlukları karşılaştırıldığında uyanıklık hariç tüm diğer fazlarda iki ve üç tür nöbeti olan hastaların daha çok jeneralize deşarjı olduğu bulunmuştur, bu artış istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur (Tablo 12).

Tablo 12

Nöbet Türü Sayısı	Uyanıklık	I	II	III+IV	REM
bir	0.01±0.02	0.03±0.11	0.05±0.09	0.09±0.18	0
iki ve üç	1.58±2.18	0.99±1.78	0.74±1.17	1.71±2.43	0.44±1.08
	A.D.	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001

Daha sonra tedaviye cevabı iyi ve kötü olan hastaların poligrafik uyku tetkiklerindeki jeneralize deşarj yoğunlukları incelenmiş, ancak uyku EEG'lerinin normal veya normal sınırlarda olması, jeneralize deşarjların uyku ile aktive olmaması nedeniyle genellikle uykuda jeneralize tonik-klo-nik nöbet geçiren, özellikleri iyi belirlenmiş bir sendroma sokulamayan 6 hastamız bu incelemenin dışında tutulmuştur. Tablo 12'de tedaviye cevabı iyi, Tablo 13'de ise tedaviye cevabı kötü olan hastaların uyanıklık ve uykunun çeşitli fazları sırasında ortalama jeneralize deşarj yoğunlukları görülmektedir (Tablo 13-14).

Tablo 13

Uyanıklık	I	II	III+IV	REM
2,53	0,27	0,24	0,46	0,12
6,3	0	0,18	0,66	1,45
0,2	3,11	1,12	3,1	0,06
0	0	0,1	1	0
0,09	0	0,15	0,1	0
0	0,03	0,14	0,23	0
0,05	0,01	0,16	0,3	0
0	0	0	0	0
0	0	0	0	0
0	0	0	0	0
0	0	0	0	0
0,2	0,7	0,24	0,61	0,02
0	0	0	0	0
0,35	0,01	0,34	0,62	0,28
9,76	6,92	4,84	9,7	4,3
0,01	0	0,33	0,75	0
1,21	0,75	0,46	0,98	0,38
± 2,71	± 1,76	± 1,16	± 2,36	± 1,06

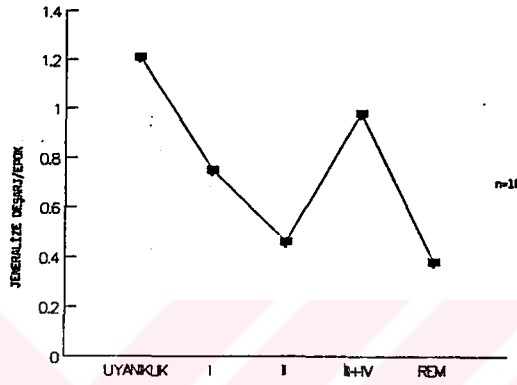
Jeneralize deşarj/epok n=16

Tablo 14

Uyanıklık	I	II	III+IV	REM
0,2	0,09	0,32	0,61	0,27
0,22	0,34	0,19	0	0
0	0	0	0	0
0	0	0	0	0
1,45	1,6	1,55	3,5	0,16
2,23	0,75	0,29	0,81	0
0	0,14	0,49	1,7	0,03
0,24	0	0,67	3,35	0
0	0	0,06	0,55	0
0,48	0,32	0,39	1,16	0,05
± 0,75	± 0,50	± 0,58	± 1,30	± 0,09

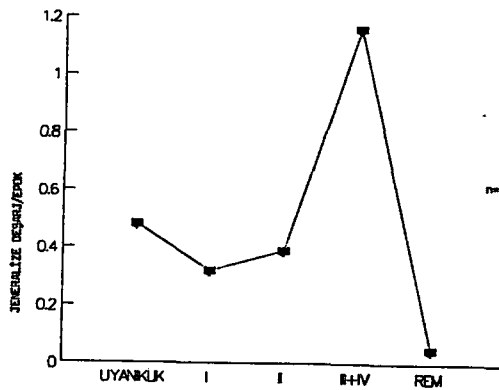
Jeneralize deşarj/epok n=9

Tedaviye iyi cevap veren 16 hastanın jeneralize deşarjlarının uyanıklıktan etkilenme paterni incelendiğinde uyanıklıkta deşarjların en fazla olduğu NREM I ve NREM II'de deşarjların azaldığı, NREM III+IV'de tekrar arttığı, ancak uyanıklık değerine ulaşamadığı, REM de ise en az olduğu görülmektedir. Bu değerler istatistiksel olarak incelendiğinde anlamlılık bulunamamıştır (Şekil 9).



Şekil 9

Tedaviye cevabı kötü olan dokuz hasta aynı şekilde incelendiğinde uyanıklıkta yüksek olan deşarj yoğunluğu değerlerinin NREM I'de düştüğü ancak uykunun derinleşmesi ile progresif olarak artış gösterdiği ve REM'de tekrar düştüğü görülmektedir. Bu değişiklikler istatistiksel olarak incelendiğinde sadece REM'deki düşüşün NREM III ve IV'e göre anlamlı ($p < 0,001$) olduğu saptanmıştır (Şekil 10).



Şekil 10

Tedaviye cevabı iyi ve kötü olan hastaların uykudan etkilenme paterni birbiriyle istatistiksel olarak karşılaştırılmış, tedaviye cevabı iyi olan grupta REM fazındaki jeneralize deşarjların tedaviye cevabı kötü olan gruba göre daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p < 0,001$) (Tablo 15).

Tablo 15

Tedaviye Cevap	Uyanıklık	I	II	III+IV	REM
İyi	1.2±2.7	0.7±1.7	0.4±1.1	0.9±2.3	0.3±1
Kötü	0.4±0.7	0.3±0.5	0.3±0.5	1.1±1.3	0
	A.D.	A.D.	A.D.	A.D.	$p < 0.001$

Jeneralize deşarjların uykudan sayısal olarak etkilenmelerine ait bulgularımızı özetlemek gerekirse tek tür nöbeti olan hastalarda REM'deki düşüşün NREM II'ye göre, iki ve üç tür nöbeti olan hastalarda ise NREM III ve IV'deki artışın NREM I ve II'ye göre, REM'deki düşüşün de NREM III ve IV'e göre anlamlı olduğu görülmüştür. Bu iki grup karşılaştırıldığında iki ve üç tür nöbeti olanların uyanıklık hariç tüm diğer fazlarda tek tür nöbeti olanlara göre anlamlı olarak daha çok deşarjı olduğu saptanmıştır. Tedaviye iyi ve kötü cevap veren hastalar karşılaştırıldığında anlamlılık kötü cevap veren grupta REM'deki deşarjların NREM III+IV'e göre azalması ile iki grup arasındaki REM değerlerindedir.

II- Jeneralize deşarjların morfolojik özellikleri:

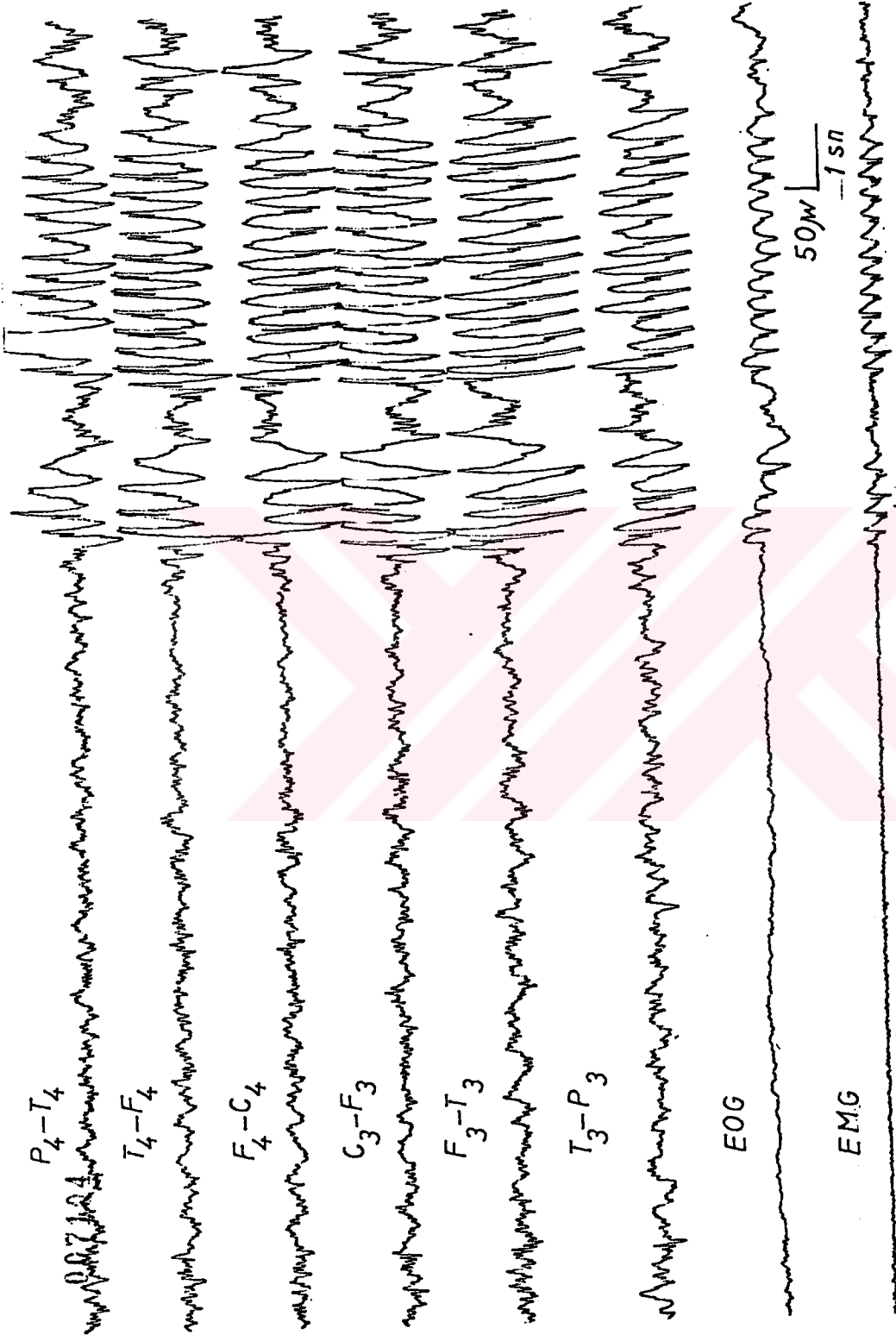
İdiopatik jeneralize epilepsilere özgü jeneralize, bilateral, simetrik, senkron deşarjlar morfolojik özellikleri açısından uyanıklık ve uykunun çeşitli fazları sırasında vizüel olarak değerlendirildiğinde aşağıdaki gözlemlere varılmıştır

1- Bir grup hastada uyanıklık sırasında patoloji görülememiş veya seyrek, tek tek, düzenli "spike and wave" aktivitesi görülmüş, uykunun derinleşmesi ile aynı aktivite sıklaşarak belirmeye başlamıştır. Bu sırada deşarjın süresinin kısmen uzadığı görülmüştür.

2- İkinci grup hastada uyanıklıklar sırasında 3 Hz. frekansında, uzun süreli, düzenli, frontal bölgelerde belirli "spike and wave" veya "polyspike and wave" paroksizmleri saptanmış, uykunun derinleşmesi ile paroksizmlerin süreleri kısalmış, ancak düzenlilikleri bozulmamıştır (Resim 6).

3- Diğer bir grup hastada uyanıklık sırasında tek tek veya kısa süreli paroksizmler halinde "spike and wave" veya "polyspike and wave" aktivitesi görülmüş, bu aktivite uykunun başlaması veya derinleşmesi ile kısa süreli veya tek tek düzensiz 2-2,5 Hz. frekansında "polyspike and wave" aktivitesine dönüşmüştür (Resim 7-8).

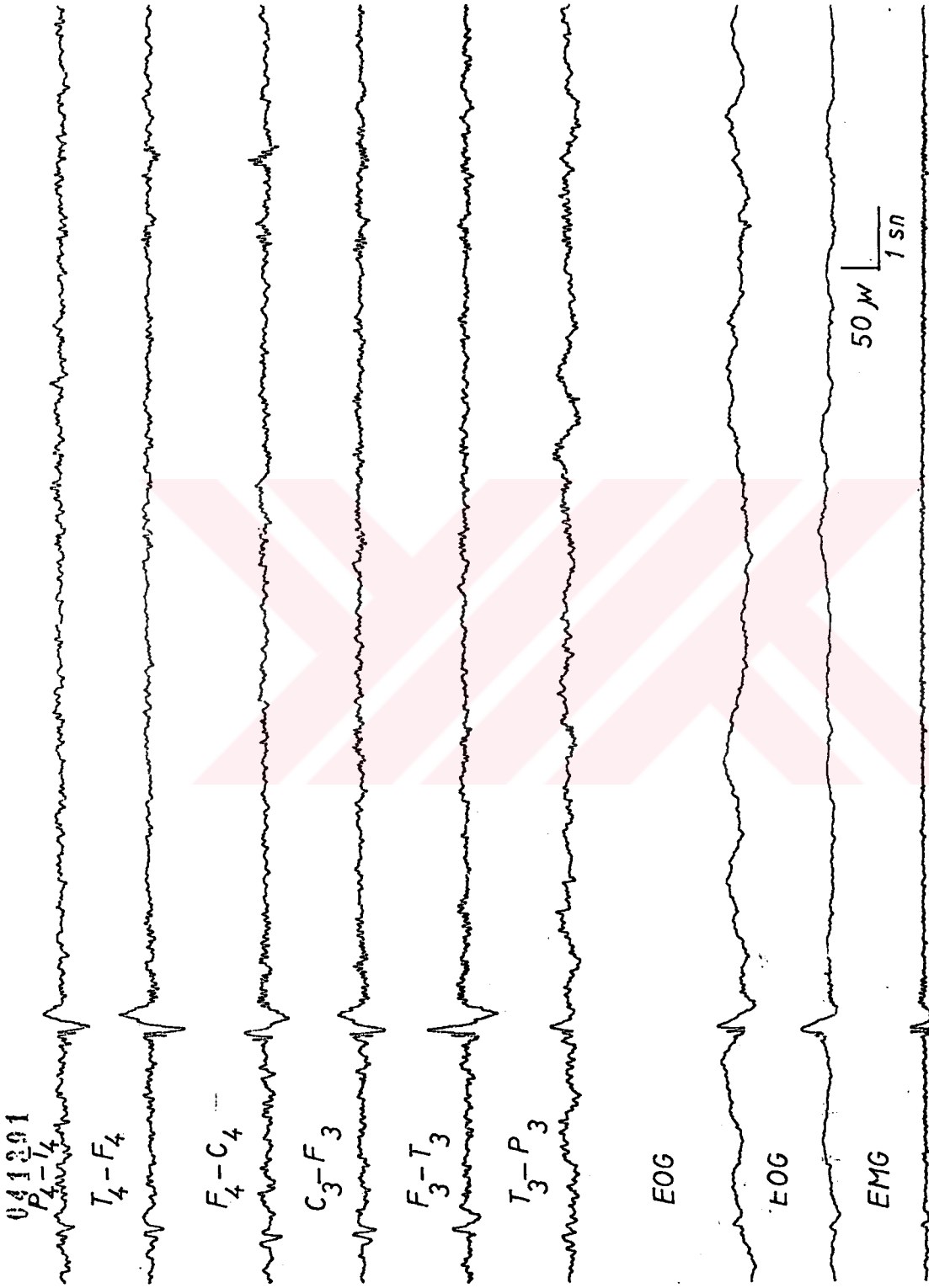
4- Son bir grup hastada ise düzensiz, 2,5 - 4 Hz frekansında kısa veya uzun süreli "polyspike and wave" paroksizmleri uyanıklıktan itibaren görülmeye başlamış, (Resim 9) uykunun derinleşmesi ile gittikçe belirginleşen bir şekilde paroksizmlerin süresi kısalmış, frekansı düşmüş, düzensizleşmiştir (Resim 10).



SS.17 y, -E.

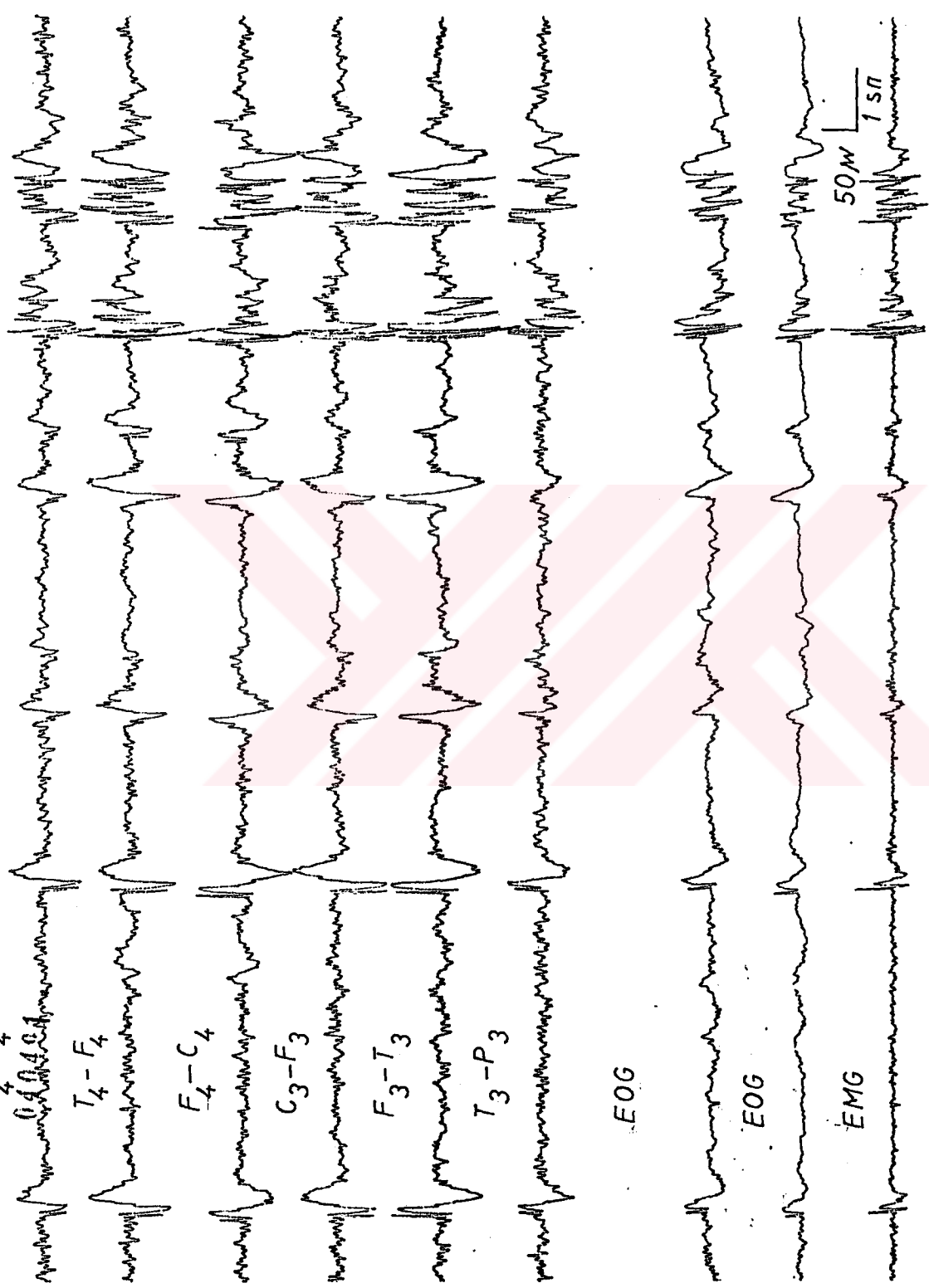
NREM II

Resim 6



NREM II N.G., 33 y, K.

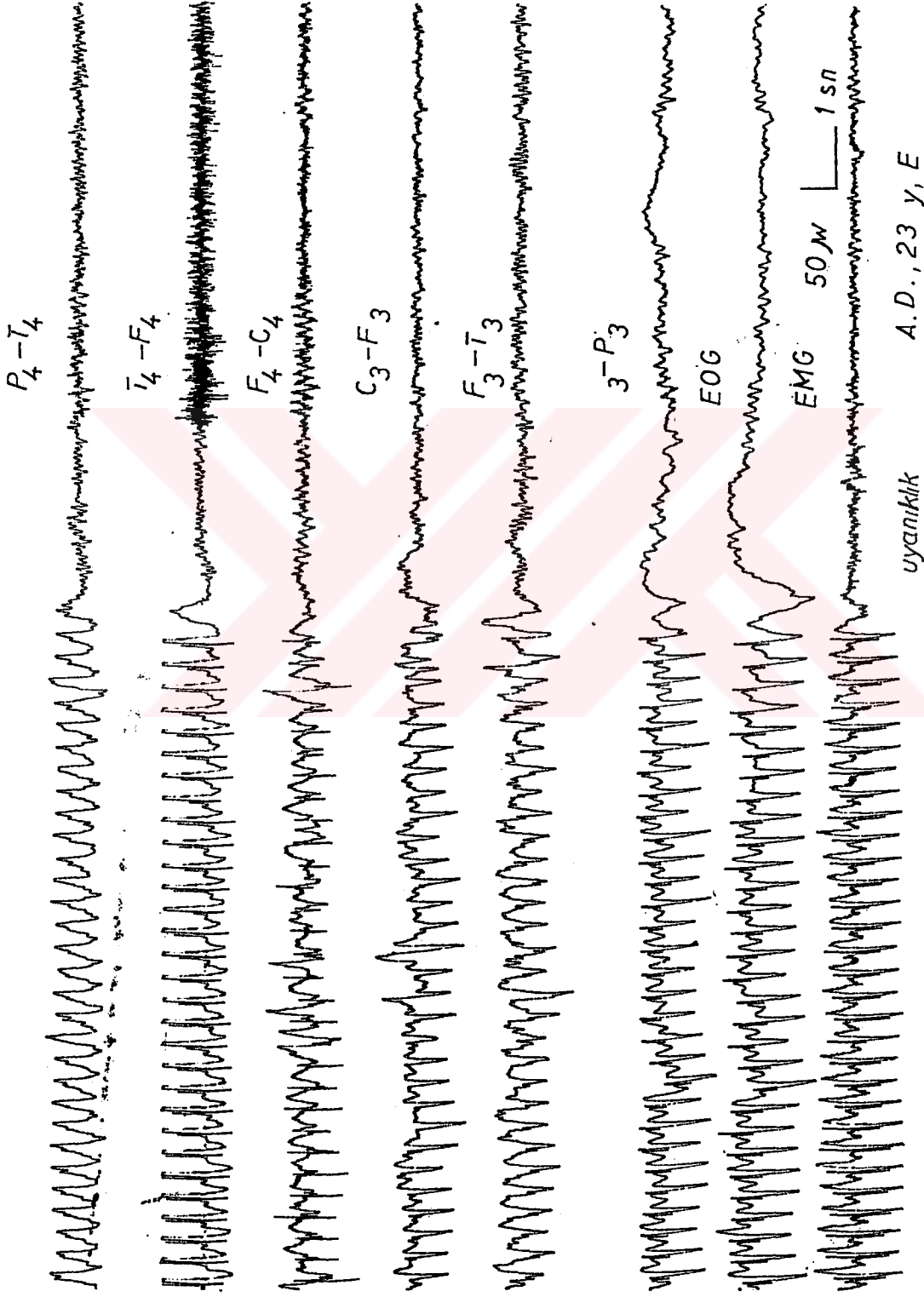
Resim 7



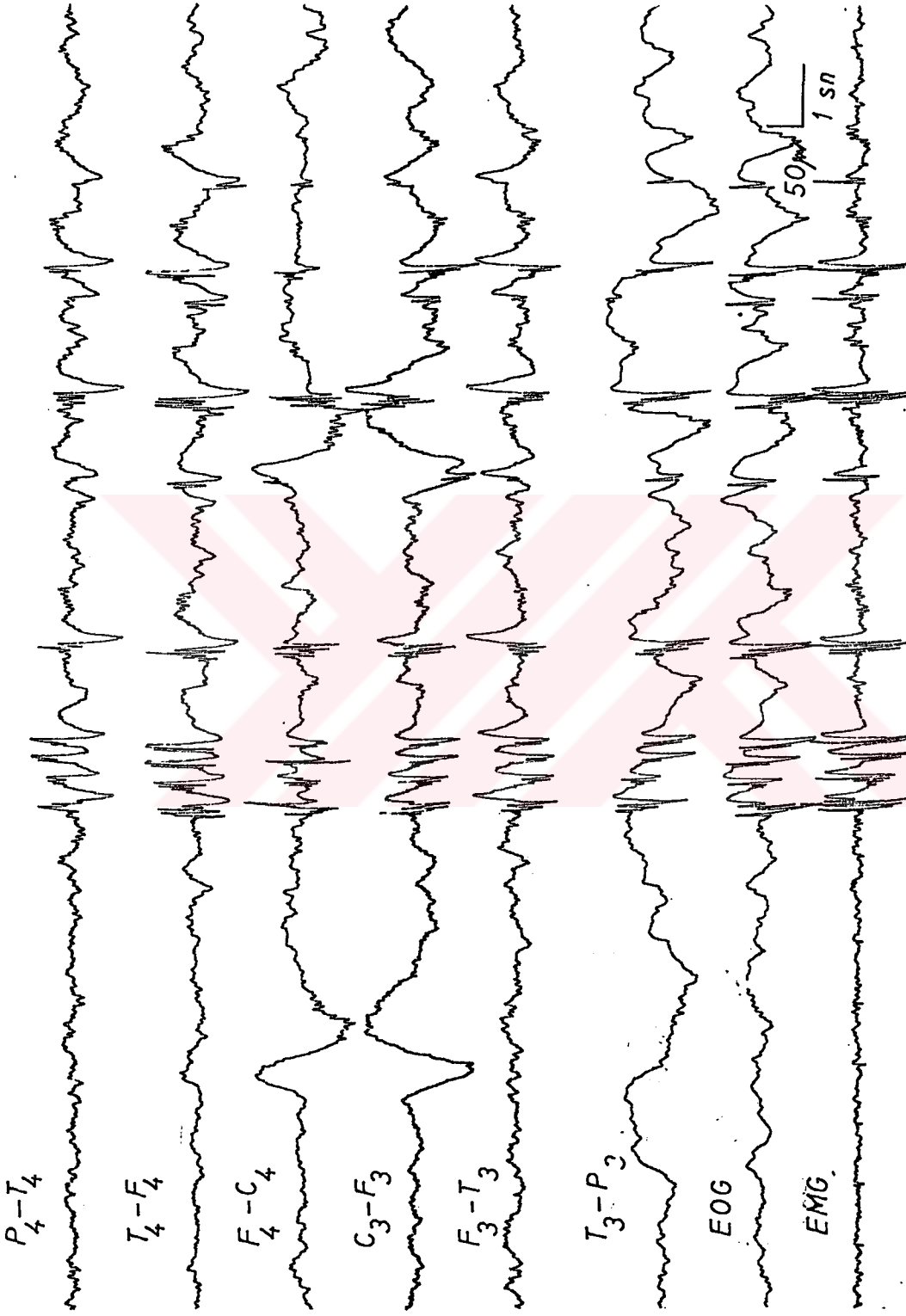
Resim 8

NREM II

N.G. 33 y. K.



Resim 9



NREM II A.D., 23 y, E.

Resim 10

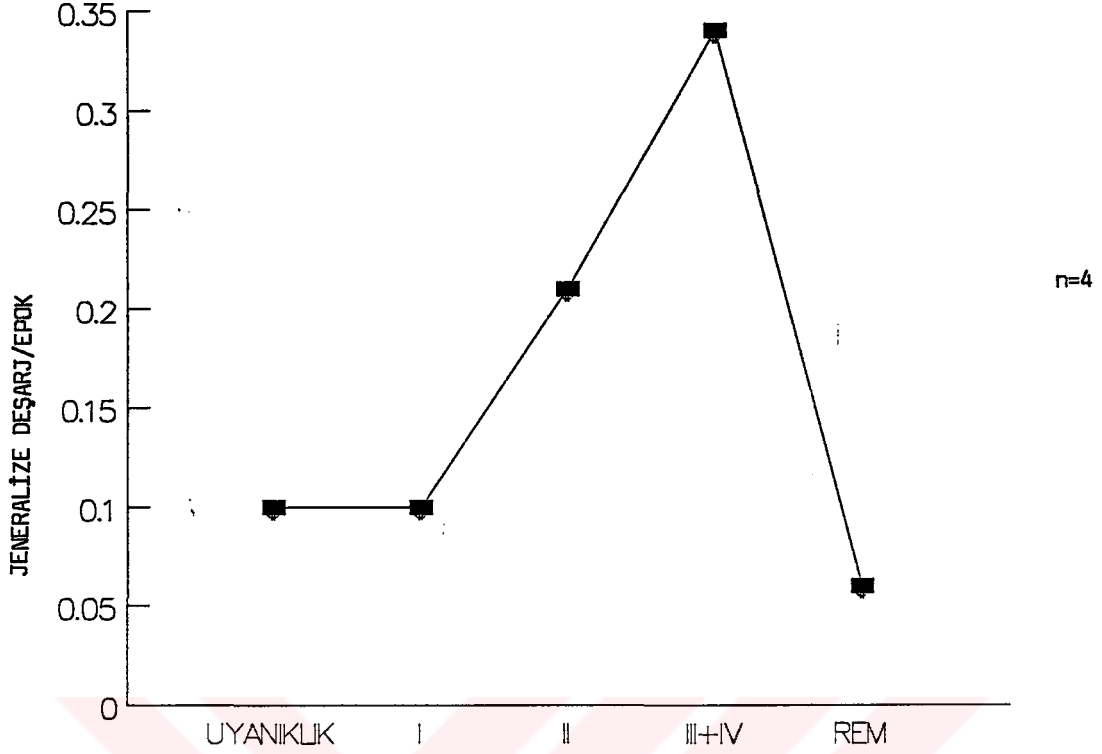
10-Sendromlara ait bulgularımız

Çalışmamızın bu aşamasında, hastalarımız 1989 epilepsiler ve epileptik sendromlar sınıflama önerisindeki tariflere göre gruplandırılmış, her sendrom için hastalarımızın klinik ve elektrografik özellikleri belirlenmeye çalışılmıştır.

a) Çocukluğun absans epilepsisi

Vakalarımız arasında en küçük grubu çocukluğun absans epilepsisi oluşturmaktadır. (% 12,9). Dört tane hastanın yaş ortalamaları $20,7 \pm 4,9$ olup, nöbetleri ortalama $7,5 \pm 0,5$ yaşında başlamıştır. Vakalarımız arasında en uzun hastalık süresini oluşturan bu grubun nöbetleri ve tedavileri ortalama $13,2 \pm 4,8$ senedir sürmektedir.

Hastalarımızın nöbetleri incelendiğinde başlangıçta hergün bir çok kez olmak üzere absans nöbetleri geçirdikleri, üç hastada ise biri absanslarla aynı sene içinde, diğer ikisinde yedi sene sonra olmak üzere jeneralize tonik-klonik nöbetlerin eklendiği görülmüştür. Bu nöbetler iki hastada sadece uykuda ortaya çıkmakta olup, diğerinde uyku-uyanıklık ilişkisi belirlenememiştir. Bu gruptaki hastaların tedaviye cevaplarına bakıldığında ise her dört hastanın ikiden fazla türde antiepileptik almasına rağmen üçünde nöbetlerin devam ettiği görülmüş ve bunlar tedaviye cevabı kötü gruba alınmış, diğer hastamızda ise politerapi ile nöbetler kontrol altına alınmış ve 22 yaşında tedavisi kesilmiş, ancak ilaç kesiminden altı sene sonra absans nöbetleri yeniden başlamış, tedavi ile nöbetler tekrar kontrol altına alınmıştır. Rutin EEG'lerinde, yapılan tetkiklerin en az birinde 3 Hz jeneralize, bilateral, simetrik, senkron deşarj paroksizmlerine rastlanmıştır, uyku EEG'lerine bakıldığında uyku öncesi sakin uyanıklıkta tüm hastaların EEG'lerinin normal olduğu, uykunun başlaması ile birlikte üç hastada kısa süreli paroksizmler şeklinde jeneralize deşarjların belirdiği görülmüş, bir hastanın uyku EEG'si ise normal bulunmuştur. Hastalarımızın uyanıklık ve uykunun değişik fazlarındaki jeneralize deşarj yoğunlukları incelendiğinde uykunun derinleşmesi ile deşarjların arttığı ve REM'de en düşük değere ulaştığı görülmüş, ancak istatistiksel karşılaştırmalarda anlamlılık bulunamamıştır (Şekil 11).



Şekil 11

b) Jüvenil absans epilepsi

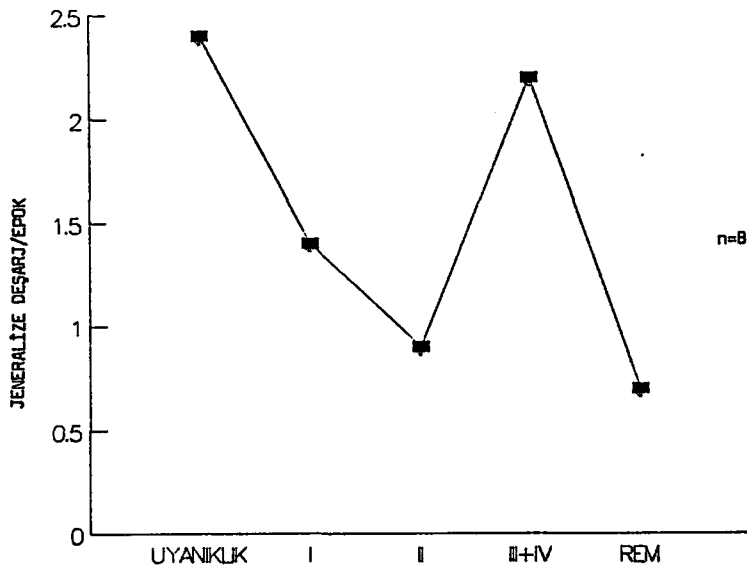
31 hastadan sekizi (% 25,8) bu epileptik sendromu oluşturmakta olup hastalarımızın çalışma sonunda yaş ortalamaları $20,5 \pm 7,9$ 'dir. Başlangıç nöbet türü ve yaşı incelendiğinde nöbetlerin ortalama $12,5 \pm 2,1$ yaşında altı hastada (% 77) absans nöbetleri ile, iki hastada ise (% 23) jeneralize tonik-klonik nöbetlerle başladığı görülmüştür. Sekiz hastadan yedisinde ikinci bir nöbet türü aynı sene içinde veya bir sene sonra klinik tabloya eklenmiş, sadece bir hastada absans nöbetleri yedi senedir tek nöbet türü olarak devam etmiştir.

Jüvenil absans epilepsi sendromunu oluşturan hastalarımızın nöbet sıklıkları ve tedaviye cevapları incelendiğinde başlangıçta sekiz hastadan yedisinin ayda birden çok nöbet geçirdiği, hastaların dördünün monoterapide dördünün ise politerapide olduğu, bu tedavi ile altı hastanın nöbetleri kontrol edilmişse de ikisinde politerapiye rağmen nöbetlerin devam ettiği saptanmıştır. Özetle bu sendromu oluşturan hastalarımızın % 75 oranında tedaviye iyi cevap verdikleri söylenebilir.

Hastalarımızın elektrografik özelliklerine bakıldığında hepsinin rutin EEG'lerinde hastalığın bir döneminde tek tek veya paroksizmler halinde jeneralize "spike and wave" veya "polyspike and wave" aktivitesine rastlanmıştır.

Hastalarımızın uyku öncesi sakin uyanıklık EEG'leri incelenmiş, bir hastada tek tek, üç hastada ise kısa süreli paroksizmler şeklinde jeneralize deşarjlara rastlanmıştır. Diğer dört hastanın ise uyku öncesi sakin uyanıklık EEG'leri normal olup, uyku ile birlikte jeneralize deşarjlar üç hastada daha aktif olmuş, sadece bir hastamızın uyku ve uyanıklık EEG'leri normal bulunmuştur. Özetle uyanıklıkta % 50 olan jeneralize deşarj görülme oranı uykunun aktivatör etkisi ile % 87'5'e yükselmiştir. Bu grubun bir başka özelliği de hastalarımızda uykudaki jeneralize deşarjların kısa veya uzun süreli "spike and wave" veya "polyspike and wave" paroksizmlerinden oluşmasıdır.

Jüvenil absans epilepsi sendromuna giren hastaların uykudaki epok başına jeneralize deşarj ortalamaları çeşitli fazlar için incelenmiş, uyanıklık için $2,4 \pm 3,4$, NREM I için $1,4 \pm 2,3$, NREM II için $0,9 \pm 1,5$, NREM III ve IV için $2,2 \pm 3$, REM için $0,7 \pm 1,4$ değerleri bulunmuş, bu değerler Şekil 12'de grafik halinde gösterilmiştir. Ancak fazların istatistiksel karşılaştırmaları anlamlı bulunmamıştır (Şekil 12).



Şekil 12

C. Jüvenil miyoklonik epilepsi

31 hastamızdan altısı (% 19,3) bu epileptik sendromu oluşturmakta olup, çalışma sonunda yaş ortalamaları $23,1 \pm 5,8$ 'dir.

Başlangıç nöbet türü ve yaşı incelendiğinde nöbetlerin ortalama $13,8 \pm 3,8$ yaşında dört hastada (% 66,6) jeneralize tonik-klonik nöbetlerle, iki hastada (% 33,3) ise absans nöbetleri ile başladığı görülmüştür. Hastalarımızın hepsinde aynı sene içinde veya bir sene sonra miyokloniler klinik tabloya eklenmiş, ayrıca dört hastada üçüncü bir nöbet türü de ortaya çıkmıştır.

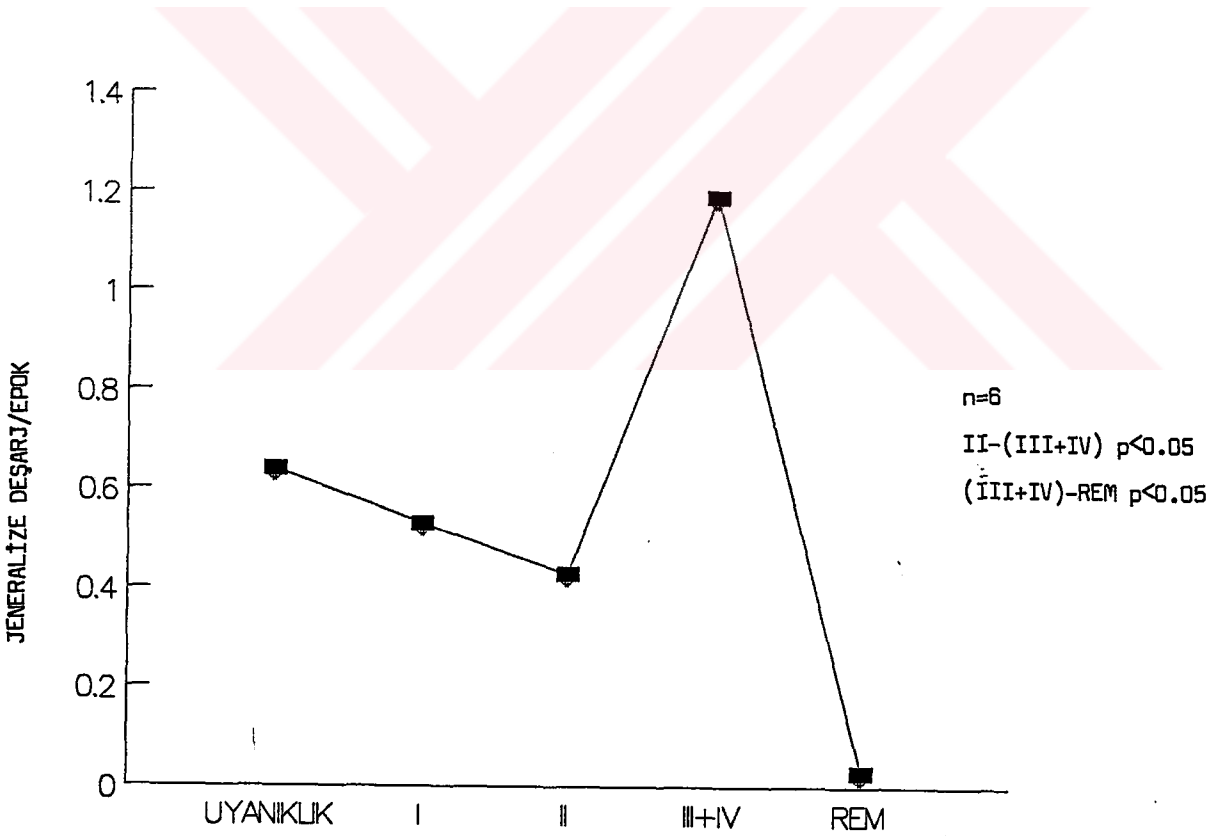
Jüvenil miyoklonik epilepsi sendromunu oluşturan hastalarımızın nöbet sıklıkları ve tedaviye cevapları incelendiğinde başlangıçta altı hastadan beşinin ayda birden çok nöbet geçirdiği, hastaların ikisinin monoterapide, birinin ikili, üçünün ise ikiden çok antiepileptik ile tedavide olduğu, bu tedavi ile, iki hastanın nöbetleri kontrol edilmişse de dördünde nöbetlerin devam ettiği saptanmıştır. Özetle, bu sendromu oluşturan hastalarımızın % 33,3 oranında tedaviye iyi cevap verdikleri görülmüştür.

Hastalarımızın elektrografik özelliklerine bakıldığında iki hastanın rutin EEG tetkiklerinde patoloji saptanamamış, dördünde ise "spike and wave" veya "polyspike and wave" paroksizmleri görülmüştür.

Daha sonra hastalarımızın uyku öncesi sakin uyanıklık EEG'leri incelenmiş, altı hastadan ikisinde paroksizmler şeklinde jeneralize "polyspike and wave" aktivitesine rastlanmıştır. Diğer dört hastanın ise uyku öncesi sakin uyanıklık EEG'leri normal olup, uyku ile birlikte jeneralize deşarjları üç hastada daha aktive olmuş, sadece bir hastamızın uyku ve uyanıklık EEG'leri normal kalmaya devam etmiştir. Özetle uyanıklıkta % 33,3 olan jeneralize deşarj görülme oranı uykunun aktivatör etkisi ile % 83,3'e yükselmiştir. Bu grubun jeneralize deşarjlarının özelliği uyku ile birlikte "polyspike and wave" aktivitesinin sık tekrarlayan, düzensiz bir görünüm almasıdır. "Polyspike and wave" paroksizmlerine ise ya rastlanıl-

mamakta, ya da paroksizmler birkaç deşarjdan oluşmaktadır. Uzun süreli paroksizmlere ise jüvenil miyoklonik epilepsisi olan hastaların gece içi uyanıklık ve I.fazlarında rastlanmıştır.

Son olarak jeneralize deşarjların uykudaki sayısal dağılımı incelenmiş, şekil 13'teki grafikte de görüldüğü gibi uyanıklıktan itibaren düşmeye başlayan epok başına düşen ortalama jeneralize deşarj sayısı III. ve IV. fazlarda yükselerek, en büyük değere ulaşmış, REM'de ise sifıra yaklaşmıştır. Çeşitli uyku fazlarındaki bu değerler birbiriyle istatistiksel olarak karşılaştırıldığında III+IV. fazla II.faz ve REM arasındaki farklılık anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$) (Şekil 13).



Şekil 13

d. Uyanırken "grand-mal" nöbetlerle şekillenen epilepsi

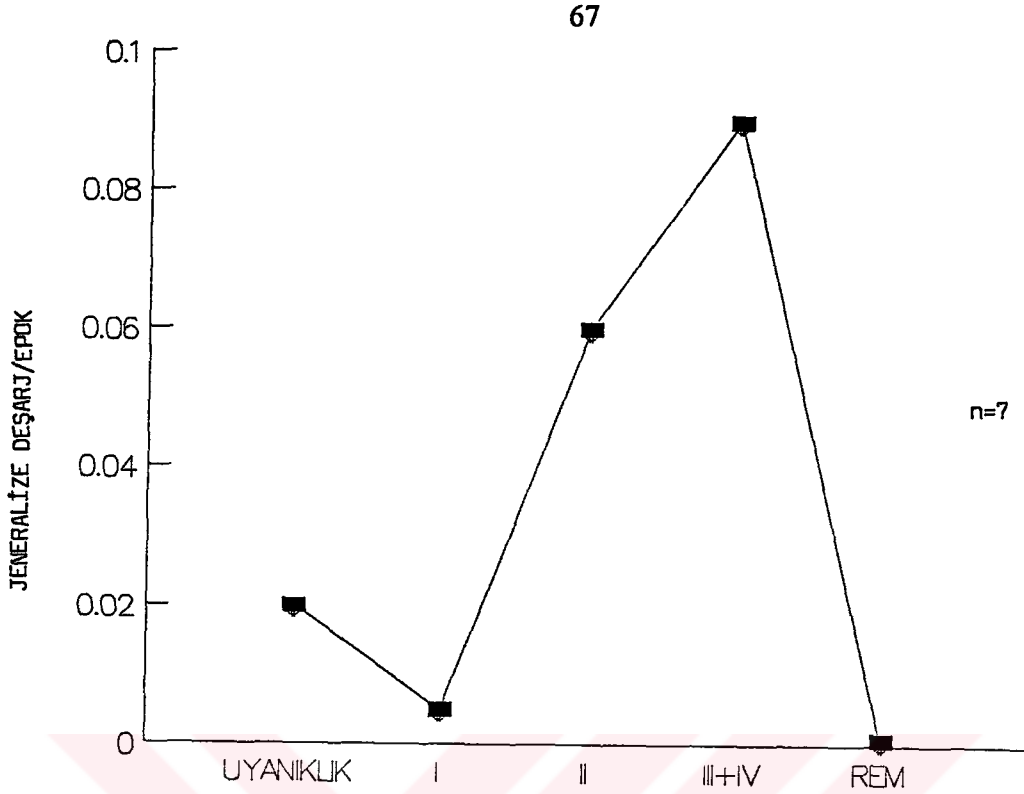
31 hastamızdan yedisi (% 22.6) bu epileptik sendromu oluşturmakta olup çalışma sonunda yaş ortalamaları $27,7 \pm 6,8$ bulunmuştur. Hastalarımızın nöbet başlangıç yaşlarına bakıldığında $18,2 \pm 2,9$ olduğu görülmektedir.

Bu sendromu oluşturan hastaların nöbet sıklıkları incelendiğinde genellikle senede 2-3 nöbet geçirdikleri görülmüş, nöbetlerin hastalarımızın beşinde sabah uykudan uyanırken, diğer birinde gece uykusundan uyanıldığında, birinde ise gece ve gündüz olduğu saptanmıştır. Hastalarımıza genellikle ikili antiepileptik tedavi uygulanmış ve bu tedavi ile nöbetler tümünde tama yakın kontrol altına alınmıştır.

Hastaların elektrografik özelliklerine bakıldığında rutin EEG'lerin dört hastada normal olduğu görülmüş, üç hastanın ise EEG'lerinde jeneralize, bilateral, senkron, simetrik deşarjlara rastlanmıştır.

Uyku tetkiki öncesi sakin uyanıklıkta hiçbir hastada patoloji saptanamamış, bu hastaların üçünde ise uyku ile ortaya çıkan, uykunun derinleşmesi ile en yüksek değerine ulaşan jeneralize "spike and wave" aktivitesi bulunmuştur. Diğer sendromlarda rastlanan jeneralize deşarj paroksizmlerine bu hastalarda çok seyrek olarak rastlanmıştır. Özetle, uyku % 43 oranında jeneralize deşarjları aktivite etmiştir. Diğer dört hastanın ise uyku EEG'si normal bulunmuştur. Şekil 14'te bu sendromu oluşturan tüm hastaların ortalama deşarj eğrisi görülmektedir (Şekil 14).

Şekil 14'te deşarjların NREM I'den itibaren progressif olarak arttığı, REM'de ise sifıra düştüğü görülmektedir. Ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir.



Şekil 14

e. Fokal ya da jeneralize olduğu belirlenemeyen epilepsiler

Herhangi idiopatik jeneralize bir epileptik sendroma sokulamayan, fokal ya da jeneralize olduğu belirlenemeyen hastalar bu gruba alınmıştır. Altı hastadan (% 19,3) oluşan bu grubumuzdaki hastaların çalışma sonunda yaş ortalamaları $20,5 \pm 2,9$ 'dur. Hastalık başlangıç yaşı ortalamaları ise $14,5 \pm 2,8$ olup nöbetler altı hastanın beşinde uykuda gelen jeneralize tonik-klonik nöbetler şeklindedir. Bir hastada ise nöbetlerin uyku ve uyanıklık siklusu ile ilişkisi belirlenememiştir.

Nöbetler başlangıçta bir ile üç ayda bir sıklıkta iken genellikle ikili antiepileptik tedavi ile hastalarımızın hepsinde nöbetler kontrol altına alınmıştır.

Bu grubun elektrografik özelliklerine bakıldığında ise altı hastanın sadece ikisinin rutin EEG'lerinde hipervantilyasyon ile ortaya çıkan jeneralize deşarjlara rastlanmıştır, uyku öncesi sakin uyanıklık ve uyku süresince hastalarımızda herhangi bir patoloji aktive olmamıştır. Dolayısı ile bu grupta uykunun aktivatör etkisi görülmemiştir.

BULGULARIN YORUMLANMASI TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızın bu bölümünde daha önce bildirilen çeşitli klinik ve elektrografik özellikler, tek tek sendromlar için ve tüm vakalarımızda gözden geçirilmiş, daha önce yapılan çalışmalar ile karşılaştırılmış ve sonuca varılmaya çalışılmıştır.

1- Klinik Özellikler

1985 ve 1989 uluslararası epilepsiler ve epileptik sendromlar sınıflama önerisinde epilepsilerin gruplandırılması sırasında lokalizasyona bağımlı veya jeneralize epilepsilerin idiyomatik türleri yaşa bağlı başlangıçları kriter alınarak sınıflandırılmıştır. (16-17) Ortak bir terminoloji belirlenmenin yanında sınıflama sırasında tedaviye cevap ve prognoz özelliklerini de içeren bu son sınıflama önerisinde yaşın kriter alınması, idiyomatik jeneralize epilepsilerin klinik ve elektrografik özelliklerinin incelendiği çalışmamızda nöbet başlama yaşı ile ilgili bulguların önemini artırmaktadır.

Bilindiği gibi idiyomatik (primer) jeneralize epilepsiler çocukluk ve ergenlik döneminin hastalıklarıdır(46,55,56,62). Bebeklik dönemi sendromlarında nöbetler hayatın ilk üç yılında görülüp bir daha nadiren tekrarlar(16,17,25,60). Çocukluğun absans epilepsisinde ise en sık 6-7 yaş olmak üzere 3-12 yaş arasındadırlar(16,17,33,47,48). Bu gruba giren diğer sendromlar ise genellikle hayatın ikinci dekadında ortaya çıkarlar.

Bu sendromlar için hastalığın seyri incelendiğinde, genellikle nöbetlerin kolay kontrol edildikleri bilinmekle birlikte, seneler içinde nadiren de olsa klasik nöbet türüne ikinci veya üçüncü bir nöbet türünün eklendiği görülmektedir. Tedaviye cevap özellikleri genellikle iyi olmakla birlikte, tedaviye dirençlilik bu epilepsi grubunda oldukça istisna bir şekilde ortaya çıkmaktadır(16,17,24,29,39,54,70,71,72).

Tablo 16'da hastalarımızın değişik sendromlar için çalışma sonunda ve nöbetler başladığındaki yaşları ile hastalık süresinin ortalamaları gösterilmiştir.

Bu tabloda da görüldüğü gibi vakalarımızın nöbet başlama yaşları klasik bilgilerimizle uyumludur. Ancak bu tabloda bazı sendromlar için hastalığın ortalama altı senedir, bazıları için ise ortalama 13 senedir devam ettiği görülmektedir.

Genellikle hayatın ikinci dekadında başlayıp ortalama 8 sene devam eden hastalık sonucunda hastalarımız çalışma sonunda çocukluk ve ergenlik döneminin bir hastalığı için oldukça ileri denebilecek bir yaşa gelmişlerdir; bu yaş hastalarımız için ortalama 22 bulunmuştur (Tablo 16).

Yukarıdaki bulgulardan hareket ederek hastalarımızda nöbet başlama yaşı açısından normalden bir sapma olmadığı halde, tedaviye iyi cevap veren bir epilepsi grubu için hastalığın oldukça uzun sürdüğü, yine ergenlik döneminin bir hastalığı için hastalarımızın çalışma sonundaki yaş ortalamalarının yüksek olduğu söylenebilir. Vakalarımızın erişkin epilepsi polikliniğinden seçilmiş olması, bu bulguları açıklamamıza yardımcı olmaktadır.

Çalışma grubumuzu oluşturan sendromlar nöbet türlerine bakılarak incelendiğinde bunların ikisinin absans, birinin miyoklonik, diğer ikisinin de jeneralize tonik-klonik nöbetlerle karakterize olduğu görülmektedir. Ancak bu sendromların tariflerine bakıldığında ikinci, bazen de üçüncü bir nöbet türünün eklenmesinin mümkün olduğu, nöbetin eklenmesinin seneler alabileceği ve değişik sendromlar için yeni bir nöbet türünün ortaya çıkmasının farklı zamanlarda olabileceği görülmektedir(16,17). İkinci veya üçüncü nöbet türünün eklenmesi prognozu da etkilemektedir. Şöyle ki nöbetlerin tedavi ile ortadan kalkmasından çok seneler sonra başka bir nöbetin ortaya çıkması prognoz yönünden belirleyici olmaktadır.

Tablo 16

	%	Yaş	Nöbet Başlama Yaşı	Hastalık Süresi
Çocukluğun absans epilepsisi	n=4 % 12,9	20±4	7±0	13±4
Jüvenil absans epilepsi	n=8 % 25,8	20±7	12±2	8±6
Jüvenil miyoklonik epilepsi	n=6 % 19,3	23±5	13±3	9±5
Uyanırken grand-mal	n=7 % 22,6	25±6	18±2	7±7
Belirlenemeyen jeneralize tonik-klonik.	n=6 % 19,3	20±2	14±2	6±3
Toplam	n=31 % 99,9	22±6	14±4	8±6

Örneğin çocukluğun absans epilepsilerinde nöbet türü, nöbetlerin kaybolması ve prognoza ait ilişkilere bakıldığında, absans nöbetlerinin kolaylıkla kontrol altına alındıkları, ancak gözlem süresi uzadıkça epilepsinin stabilizasyonuna ait oranların düştüğü görülmüştür. 1 ile 28 senelik takipler sonucunda epilepsinin iyileşmesine ait oranlar % 33-80 arasında değişmektedir. Bu sendromda genellikle absans nöbetlerinin başlangıcından 5-10 sene sonra % 40 vakada jeneralize tonik-klonik nöbetler de eklenebilir.

Bizim vakalarımızda ise ortalama 13 yıl kontrolleri devam etmiş, bu süre sonunda dört hastamızdan üçünde jeneralize tonik-klonik nöbetler eklenmiş, diğerinde ise absanslar 28 yaşında tekrar görülmeye başlamıştır. Dolayısı ile bu gruptaki hastalarımızın sendromun genel prognoz özelliklerine istisna teşkil edecek şekilde ortalama 20 yaşına gelmiş olmalarına karşın epilepsinin stabilize olmadığı vakalar olduğu söylenebilir.

Jüvenil absans epilepsilerde jeneralize tonik-klonik nöbetlerin eklenmesine sıklıkla rastlanmakta, bu oran % 83'e kadar çıkabilmekte, çocukluğun absans epilepsinin aksine burada ikinci bir nöbetin görülmesi için senelerce beklemeye gerek kalmamaktadır. Hatta hastalar jeneralize tonik-klonik nöbetler sonrasında absanslarının farkına varabilmektedirler. Bu durum absansların seyrekliği dolayısı ile gözden kaçmasından kaynaklanmaktadır(16,17,29)

Sendromu oluşturan sekiz hastamızdan yedisinde absans ve jeneralize tonik-klonik nöbetler birlikte görülmüş, hiçbir hastamızda miyokloni anamnezi alınamamış, sadece bir hastada absans nöbetleri tek nöbet türü olarak devam etmiştir. Bu oranlar daha önce bildirilen literatür bilgileri ile üst sınırlarda benzerlik göstermiştir.

Jüvenil miyoklonik epilepsi sendromunda nöbetlerin türleri araştırıldığında sabah uyanırken miyoklonileri izleyerek ortaya çıkan jeneralize tonik-klonik nöbetler değişik serilerde % 83-% 95, absans nöbetleri ise % 8-40 oranında bildirilmiştir. Epilepsinin sadece miyoklonilerle seyretmesi % 2-17 vakada görülmüştür. Hastalarımızda ise yaklaşık 10 senelik

kontrol süresi sonunda miyoklonilerle birlikte jeneralize tonik-klonik nöbetlere % 100, absans nöbetlerine ise % 66,6 oranında rastlanmıştır. Bu da hastalarımızda da şimdiye kadar tarif edilen en yüksek değerlerden bile daha fazla oranda ikinci veya üçüncü bir tür nöbete rastlandığını göstermektedir.

Epilepsiler ve epileptik sendromlar üzerine son sınıflama önerilerine kadarki dönemde primer jeneralize epilepsi denildiğinde "petit-mal" ve "grand-mal" nöbetlerle şekillenen epilepsi akla gelmekte ve bunların diğer tüm epilepsilere göre tedaviye çok iyi cevap verdiği düşünülmekte idi. Ancak son sınıflama önerilerinde idiopatik (primer) jeneralize epilepsilerin değişik yaşlarda farklı türden nöbetler ve nöbet kombinasyonları ile ortaya çıkan ve tedaviye cevaplarının da farklı olduğu epileptik sendromlardan oluştuğu görülmüştür. Klinik pratiğimizde de çocukluk yaşlarında genellikle kolayca kontrol altına aldığımız nöbetlerin ileri yaşlarda tedaviye cevap açısından zorluklar çıkardığını görmekteyiz.

Bu epileptik sendromlar için tedaviye cevap özellikleri incelendiğinde kısmen daha eski literatürde nöbetlerin "petit-mal" ve "grand-mal" olarak ikiye ayrıldığı görülmekte, bu çalışmalarla karşılaştırma yapmak zorlaşmaktadır. Ancak bu konudaki daha yeni kaynaklar incelendiğinde, örneğin çocukluğun absans epilepsisinde absans nöbetlerinin kolaylıkla kontrol edilebildiği, bunların tedaviye direnç göstermesine % 6 vakada rastlanabileceği görülmektedir(48). Ayrıca daha önce de bildirildiği gibi, bu sendromun gelişimini seneler sonra ortaya çıkan jeneralize tonik-klonik nöbetler belirlemektedir. Bizim vakalarımızın ise üçü, ikili antiepileptik tedaviye rağmen nöbet geçirmeye devam etmişlerdir. Dolayısı ile hastalarımızın dördünden üçünü yukarıda bildirilen % 6'lık gruba sokmak mümkün olmuştur.

Jüvenil absans epilepsilerde tedaviye cevap özelliklerine bakıldığında hastaların hemen hepsinde absans ve jeneralize tonik-klonik nöbet kombinasyonu saptanmış, sadece % 15-20 oranında vakada nöbetlerin kaybolmadığı görülmüştür(70). Bu da jüvenil absans epilepside tedaviye cevabın oldukça iyi olduğunu göstermektedir. Ancak bizim olgularımızda bu

özelliğe hastalarımızın % 50'sinde rastlanmış, diğer % 50'sinde politerapi yapmak zorunda kalmış, % 25'inde buna rağmen nöbetler kontrol altına alınamamıştır. Bu da hastalarımızın literatürde bildirilen gruplara göre tedaviye daha dirençli olduklarını ortaya koymaktadır.

Jüvenil miyoklonik epilepsiler için en etkili tedavinin Na valproat olduğu, fenobarbital türevleri ile de etkili sonuçların elde edilmesinin mümkün olabileceği bilinmektedir. Bu tedavilerle % 67-82 oranında nöbetler tamamen kaybolmuş, diğer vakalarda ise oldukça seyrekleşmiştir. Ancak bu sendrom için tedavi kesilmesinin nöbetleri tekrar ortaya çıkardığı da klasikleşmeye başlamış bilgilerimizdendir(11,21,24,27,59,71). Bu sendromu oluşturan altı hastamızdan sadece ikisinde nöbetler kontrol edilebilmiş, diğerlerinde, üçünde politerapi uygulandığı halde nöbetler devam etmiştir.

Tüm bu verilerden çocukluğun absans epilepsisi, jüvenil absans epilepsi ve jüvenil miyoklonik epilepsi sendromlarında hastalarımızın çoğunluğunun bu sendromlar için istisna olan tedaviye dirençlilik özelliği gösterdiği görülmektedir. Bu bulgu da polikliniğimizin erişkin epilepsi polikliniği olması ve genellikle tedaviye dirençli vakaların kontrollerine devam edilmesi ile açıklanabilir. Zira tedaviye iyi cevap veren vakaların epilepsileri daha erken yaşlarda stabilize olmuş ve kontrollere gelmemeye başlamışlardır. Burada çalışmamızın nöbetleri veya tedavileri devam etmekte olan idiopatik jeneralize epilepsisi olan hastaları kapsadığını hatırlatmak isteriz.

Sadece jeneralize tonik-klonik nöbetlerin tedaviye cevap ve prognoz özelliklerine bakıldığında değişik kontrol sürelerini kapsayan çalışmalarda bu sürenin uzaması ile remisyonda olan hasta oranının arttığını, idiopatik jeneralize tonik-klonik nöbetler için bu oranın 20 sene sonunda % 80'lere çıktığı görülmektedir (29,37,67). Ancak aynı kaynaklarda nöbetlerin seyrek olarak ortaya çıktığı bu sendromlarda tedavinin ne zaman, nasıl, ne kadar süre ile yapılacağı konusunda farklı görüşler ortaya atılmakta, tedavisiz de yukarıda bildirilen remisyon oranlarına varılıp varılamayacağı sorusu sorulmaktadır.

Son zamanlarda araştırmacıların ilgisinin arttığı uyanırken grand-mal nöbetlerle şekillenen epilepsilerde bu konuda farklı veriler görölmektedir. Değişik çalışmalarda bu sendrom için nöbetlerin % 63-79 kontrol altına alınabildiği, ancak Janz ve arkadaşları tarafından 1983'te yapılan bir çalışmada ise tedavi azaltılması veya kesilmesi sonucunda nöbetlerin % 83 tekrarladığı bildirilmektedir(72).

Çalışma grubumuzda sadece jeneralize tonik-klonik nöbetleri olan hastalar incelendiğinde, ki bu grupta onüç hastamız vardır (% 42), nöbetlerin kontrolünde genellikle en az zorlukla karşılaştığımız hastaları oluşturmaktadırlar. Bunların içinde yedisi uyanırken, diğer beşi uykuda, biri ise uyku ve uyanıklıkta nöbetleri olan hastalardır. Ortalama 6-7 senelik kontrol süresi sonunda hastaların hepsinde nöbetler kontrol altına alınmış, ancak hiçbirinde tedavi kesilmemiştir.

Hastalarımızda klinik bulguları özetlemek gerekirse, çocukluğun absans epilepsisi, jüvenil absans epilepsi, jüvenil miyoklonik epilepsi sendromları içinde yer alan vakalarımızın nöbet başlama yaşları bu sendromlar için tipik bulunmuş, ancak gerek sonradan eklenen nöbet türleri, gerekse tedaviye verdikleri cevaplar nedeniyle bu sendromlara istisna teşkil edecek vakalar oldukları görölmüştür. Aynı özellikler sadece jeneralize tonik-klonik nöbetlerle şekillenen vakalarımızda bu sendromlar için bildirilen verilere kısmen uygunluk göstermiştir.

2- Elektrografik Özellikler

Uykunun interiktal epileptik deşarjları kolaylaştırıcı etkisi yaklaşık yarım asırdır bilinen bir özelliktir(31,32).

Uykunun EEG'yi aktif edici özelliklerinin araştırıldığı 1503 epileptiği kapsayan en geniş çalışmalardan birinde rutin EEG'de % 37 oranında patoloji varken, uyku EEG'sinden sonra patoloji görölme oranı % 66 ya yükselmiş ve uyku EEG'si % 29 hastada teşhise katkıda bulunmuştur(19).

Bizim hastalarımızda uyku öncesi uyanıklık ve uykuda patoloji görülme oranı sırasıyla % 19 ve % 58 bulunmuş, uyku % 39 vakada patolojiyi aktive etmiştir. Ancak daha önce de belirtildiği gibi seneler içinde tekrarlanan rutin EEG'ler kriter alındığında herhangi birinde patoloji görülme oranı % 67 bulunmuştur. Bu oranın uyku EEG'sinde patoloji saptanan hastalardan yüksek olması, zaman içinde interiktal deşarjların süprese olduğu şeklinde yorumlanmıştır.

Çalışmamızın asıl konusunu oluşturan deşarjların uyanıklık ve uykunun fazlarından sayısal olarak nasıl etkilendiği araştırıldığında, hastalarımızda primer jeneralize deşarjların uyanıklık, NREM I ve NREM III+IV'te en yoğun olduğu görülmüştür. Fazlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamış, bulgularımız yavaş uykunun jeneralize deşarjları artırdığı, REM'in ise baskı altına aldığı şeklindeki yaygın kanaatle uygunluk göstermemiştir(5, 8, 11, 13, 18, 34, 43, 44, 57, 58, 64, 65, 69).

Bazı görüşlere göre deşarjların uyanıklık ve uykunun fazlarına dağılım paterni epilepsinin prognozu ve tedaviye alınan cevap ile ilişkilidir.

Kawahara 1978'de fokal ve jeneralize epilepsisi olan hastalarda yaptığı tetkikler sonunda, jeneralize epilepsilerde interiktal deşarjların nöbetlerin sık olarak görüldüğü dönemde, seyrek rastlandığı döneme göre uyanıklık ve yavaş uykuda daha fazla olduğunu, REM'de ise bu durumun tersine döndüğünü, nöbetlerin seyrek olduğu dönemde deşarjların daha yoğun olduğunu bulmuştur(43,44) Bizim vakalarımızda benzeri bir karşılaştırma tek bir nöbeti olanlarla, iki ve üç tür nöbeti olanlar arasında yapılmıştır. Tek tür nöbeti olan hastalarımızda eğrinin klasik paterne uyduğu, ancak istatistiksel anlamlılığın NREM II'deki artış ile REM'deki azalma arasında olduğu bulunmuştur. İki ve üç tür nöbeti olanların deşarj yoğunlukları incelendiğinde NREM III+IV'de NREM I ve NREM II'ye göre bir artış, REM de ise NREM III+IV'e göre bir azalma saptanmıştır. Bu iki grup karşılaştırıldığında Kawahara'nın vakalarındakine benzer bir bulgu olarak deşarj yoğunluklarının iki ve üç tür nöbeti olanlarda tek tür

nöbeti olanlara göre uyanıklık dışında tüm uyku dönemlerinde anlamlı olarak artmış olduğu görülmüştür.

Hastalarımızın deşarj yoğunlukları tedaviye cevap yönünden iyi ve kötü olarak ikiye ayrılarak incelendiğinde tüm hastalarımızın bir arada gösterildiği eğriye benzerlik göstermiştir. Tedaviye kötü cevap verenlerde ise NREM III + IV ile REM arasında istatistiksel anlamlılık bulunmasına rağmen jeneralize deşarjların bu grupta da vijilans değişikliklerinden anlamlı bir şekilde etkilendiği söylenemez.

Tedaviye iyi ve kötü cevap veren gruplar arasında anlamlı farklılık REM'de bulunmuş, Kawahara'nın seyrek ve sık nöbet dönemlerindeki deşarj yoğunluklarına benzer bir şekilde tedaviye kötü cevap verenlerde iyi cevap verenlere göre deşarj yoğunluğu daha düşük bulunmuştur.

Özetle söylemek gerekirse, iki ve üç tür nöbet geçiren hastalarımızda uykuda deşarjlar daha yoğun, tedaviye kötü cevap verenlerde ise REM'de deşarjlar iyi cevap verenlere göre düşük oranda görülmüştür. Ayrıca vakalarımız yukarıda belirtildiği şekilde gruplaştırıldığında bazen bu konudaki klasik görüşe uygun eğriler elde edilmişse de, genel değerlendirmede hastalarımızda uyanıklık ve fazlar arasında anlamlı bir etkilenme paterni belirlenememiştir.

Uyanıklık ve uykunun değişik fazları sırasında deşarj yoğunluğunun farklı etkilenmesinden bazı yazarlar nöbet türünü veya epileptik sendromu sorumlu tutmuşlardır. Bu konuda ilk gözlemlerden biri Passouant tarafından yapılmıştır. Bu yazar petit-mal nöbetleri olan hastaların deşarjlarının uyanıklık ve REM'de yoğun olabileceğini bildirmiştir(58). Uyanıklık ve uykudaki deşarjların karşılaştırılarak incelendiği daha yeni bir çalışmada, Degen bazı jeneralize ve fokal epilepsilerde uyanıklıkta deşarj yoğunluğunun uykudan fazla olabileceğini saptamıştır(22).

Aynı sene içinde yapılan, farklı epilepsi tipleri için uyku fazlarının deşarjlara etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, absans ve miyoklonik nöbetleri olan vakaların deşarjlarının yavaş uykudan çok geçiş fazlarında

görüldüğü, REM'de ise süprese oldukları bildirilmiştir. Aynı çalışmada basit ve kompleks parsiyel nöbetlerin deşarjlarının yavaş uykuda jeneralize olup REM'de fokalize oldukları da bildirilmektedir. Yavaş uykunun jeneralize edici etkisinin epileptik ensefalopatili veya "grand-mal" nöbet geçiren hastalarda da görülebileceği bu çalışmanın diğer bulguları arasındadır(5).

Uykunun deşarjları aktive edici etkisinin en iyi bilindiği epilepsi tipi ise çocukluğun selim rolandik "spike"lı epilepsisidir. Bu tür epilepside nöbetler ve interiktal deşarjlar uykuda artmaktadır(14,15,36).

Bu sendromda tedaviye cevabın ve prognozun çok iyi olması, nöbetlerin uykuda ortaya çıktığı ve interiktal deşarjların yavaş uyku ile arttığı epilepsilerde, prognozun iyi olduğu genellemesine yol açmıştır.

Çalışmamızdaki vakalar sendromlar halinde gruplaştırılıp patolojik deşarjların dağılımı incelendiğinde çocukluğun ve ergenlik döneminin absans epilepsisi için uykunun fazları ve uyanıklık arasında anlamlı bir farklılık saptanamamıştır.

Jüvenil miyoklonik epilepsi vakalarımızda interiktal deşarjların gösterdiği eğri incelenmiş, II. fazdan III. + IV. faza geçerken anlamlı bir artış, derin yavaş uykudan REM'e geçerken ise anlamlı bir azalma görülmüştür. Vakalarımız diğer çalışmalarda gösterilen gece içi uyanıklık, diğer bir deyişle geçiş fazlarında artma özelliğini göstermemişlerdir(5,11,66).

Uyanırken ortaya çıkan "grand-mal" nöbetlerle şekillenen epilepsi vakalarımızda deşarjların uykudan etkilenme paterni klasik görüşe uygunluk göstermişse de, burada da fazlar arasında anlamlı bir farklılık yoktur.

Son olarak genellikle uykuda ortaya çıkan "grand-mal" nöbetlerle şekillenen ve fokal ya da jeneralize oldukları belirlenemeyen vakalarımız incelenmiş, bu vakalarda uykuda jeneralize deşarjların aktive olması

beklenirken(5,53) tüm hastalarımızın uyku EEG'leri normal bulunmuştur.

Sonuç olarak çalışmamızda sendromlar ile jeneralize deşarjların uykudan etkilenme paternleri arasında daha önceki çalışmalarda bildirilen korelasyonlar bulunamamıştır.

İdiopatik (primer) jeneralize epilepsilerin çocukluk ve ergenlik çağının, tedaviye genellikle çok iyi cevap veren epilepsileri olduğu bilinmektedir. Bu tür epilepsilerde yapılan uyku EEG'si çalışmaları da genellikle jeneralize deşarjların uyku-uyanıklık mekanizmalarından etkilendiğini göstermiş, iyi prognoz ve uyku-uyanıklık mekanizmalarından etkilenme birbirleriyle uyumlu bulunmuştur.

Ancak bu çalışmalardaki vakalar tek tek gözden geçirildiğinde, örneğin kliniğimizde "petit-mal" nöbetleri olan çocuklarda yapılan bir çalışmada az sayıda vakanın uyku-uyanıklık mekanizmalarından etkilenmediği, uyanıklıkta daha çok jeneralize deşarjlar olduğu görülmektedir(4,9,23,53). Bu vakaların ileride nasıl bir prognoz gösterecekleri de bilinmemektedir.

Çalışmamızın klinik ve elektrografik özelliklerine genel hatlarıyla bakıldığında gerek yaş, nöbet türleri, tedaviye cevap gibi klinik özelliklerde, gerekse jeneralize deşarjların uyku-uyanıklık mekanizmalarından etkilenmesinde idiyopatik jeneralize epilepsilere istisna teşkil edebilecek bulgular elde edilmiştir.

Literatür araştırmalarımız sırasında çalışma grubumuzla benzer klinik özellikler gösteren tek bir araştırmaya rastlanmıştır. Autret ve arkadaşları bu çalışmada erişkin yaştaki primer jeneralize epilepsi vakalarında değişik vijilans hallerinde interiktal paroksizmal aktivitenin dağılımını incelemişler, patolojik aktivitenin uykuda veya uyanıklıkta artış gösterdiği veya vijilans düzeyinden bağımsız olduğu üç alt grup bulmuşlardır.

Bu çalışmada değişik dönemlerde aynı hastalara uyku tetkikleri yapılmış, aynı hasta için vijilans düzeyinin interiktal deşarjları etkileme paterninin aynı kaldığı, ancak tedavinin patolojik aktivite yoğunluğunu

azalttığı ortaya konmuştur(2).

Aynı yazar daha sonraki bir çalışmasında, aynı hasta grubunda, interiktal deşarjların vijilans düzeylerinden farklı etkilenmesinin nedenlerini araştırmış, nöbetlerin uyku-uyanıklık siklusu içindeki yeri ile korelasyon kurmaya çalışmış, ancak anlamlı bir özellik saptayamamıştır(3).

Yukarıda sözü edilen çalışmalardaki bulgularla, hasta grubumuzdaki uyku EEG'si bulgularının benzerliği, idiopatik jeneralize epilepsilerde bu epilepsi grubu için oldukça geç sayılabilecek bir yaşta uyku-uyanıklık mekanizmalarından belli bir etkilenme paterninin söz konusu olamayacağını göstermektedir.

Ancak hastalarımızın çoğunluğunun iki ve üç tür nöbet geçiren, tedaviye genellikle kötü cevap veren, özetle bu tür epilepsiler için istisna denebilecek vakalar olması, ayrıca bu tür hastalarda ardarda yapılan tetkiklerde aynı hasta için vijilans düzeyinden etkilenme paterninin değişmediği de gözönüne alınırsa, erken dönemde yapılan poligrafik uyku tetkikinde primer jeneralize epilepsiler için daha önce bilinen veya son zamanlarda sendromlar için tarif edilen uykunun değişik vijilans düzeylerinde deşarj yoğunluğunu etkileme paterni görülmediğinde, prognoz açısından daha kötümser düşünülmesi gerektiği sonucuna varılabilir.

Ö Z E T

Bu çalışmada 16'sı erkek 15'i kadın 31 idiopatik (primer) jeneralize epilepsi vakası klinik özellikleri açısından incelenmiş, tüm gece poligrafik uyku tetkiki yapılarak uykunun değişik fazlarında primer jeneralize deşarjların yoğunluğu hesaplandıktan sonra klinik özellikler ile korelasyon kurulmaya çalışılmıştır.

Hastalarımızın yaş ortalaması 22 olup nöbet başlama yaşları 7-24 arasında değişmektedir. Vakalarımızda nöbetler başlayalı ortalama sekiz sene olmasına rağmen 22'sinde kısmen kontrol altına alınmışsa da tedavi kesilmesi mümkün olmamış, dokuzunda ise nöbetler politerapiye rağmen devam etmiştir.

31 vakanın poligrafik uyku tetkiki sırasında, uyku öncesi sakin uyanıklıkta % 19 oranında patolojik deşarja rastlanmış, bu oran uykunun aktivatör etkisi ile % 58'e yükselmiştir. Dolayısı ile uykunun aktive edici etkisi hasta grubumuzda % 39 olarak bulunmuştur.

Poligrafik uyku tetkiki sırasında, uyanıklık ve uykunun değişik fazlarında deşarj yoğunluğu hesaplanmıştır. İki ve üç tür nöbeti olan hastaların tek tür nöbeti olanlara göre tüm uyku fazlarında daha çok deşarjı olduğu görülmüştür.

Tedaviye iyi ve kötü cevap veren hastalar karşılaştırıldığında ise

kötü cevap verenlerde diğer gruba göre deşarj yoğunluğunun REM'de daha düşük olduğu anlaşılmıştır.

Tüm hastaların deşarj yoğunluklarına ait ortalama değerlere uyaklık, NREM I, NREM II, NREM III+IV ve REM fazları sırasında bakıldığında bu dönemler arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Hastalarımızda jeneralize deşarjların vijilans düzeylerinden etkilenmemesi ile klinik bulgular arasında korelasyon kurulmaya çalışılmış, erişkin idiopatik jeneralize epilepsilerinde vijilans değişiklikleri sırasında jeneralize deşarjlarda anlamlı sayısal farklar görülmediğinde prognoz için kötümser düşünölebileceği sonucuna varılmıştır.



LITERATÜR

- 1- Asconapé,J., Penry,J.K. (1984): Some clinical and EEG aspects of benign juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 25(1):108-114.
- 2- Autret,A., Laffont,F., Degiovanni,E., Roux,S. (1982): Etude de quelques facteurs influencent la survenue des activités paroxystiques inter-critiques nocturnes dans les épilepsies généralisées primaires de l'adulte. *Rev. EEG Neurophysiol* 12:202-209.
- 3- Autret,A., Lucas,B., Laffont,F., Bertrand,Ph., Degiovanni,E., De Toffol,B.(1987): Two distinct classifications of adult epilepsies: by time of seizures and by sensitivity of the interictal paroxysmal activities to sleep and waking. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 66:211-218.
- 4- Autret,A., (1990) Sleep and interictal paroxysmal epileptic activities. In: Abstracts Book of the 10th Congress of the European Sleep Research Society p:483.
- 5- Baldy-Moulinier,M.(1986): Interrelationships between sleep and epilepsy. In: Pedley,T.A., Meldrum,B.S.(eds) *Recent Advances in Epilepsy*. Churchill Livingstone. Edinburgh, London, Melbourne, and New York, pp: 37-55.

- 6- Benoit,O.(1984) Le rythme circadien veille-sommeil. In: Benoit,O. (ed) *Physiologie du Sommeil, son exploration fonctionnelle*. Masson. Paris, pp: 63-85.
- 7- Benoit,O., Foret,J.,(1988): Regulation circadienne des états de veille et de sommeil. *Rev. EEG Neurophysiol.* 18:403-431.
- 8- Bibileishvili,S.I., Saradznishvili,P.M.(1985) Relationship between different stages of sleep and epileptic activity. *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 15(1): 9-12.
- 9- Billiard,C., Autret,A., Markabi,S., Lucas,B., Bertrand,P., Degiovan- ni,E., Santini,J.J., De Toffol,B. (1990). The influence of vigilans states on paroxysmal EEG activities and clinical seizures in children. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 75:127-135.
- 10- Billiard,M.(1982): Epilepsies and the sleep-wake cycle. In: Ster- man,M.B., Shoose,M.N., Passouant,P. (eds) *Sleep and Epilepsy*. Aca- demic Press N.Y., pp: 269-286.
- 11- Billard,M., Besset,A., Zachariev,Z., Touchon,J., Baldy,Moulinier,M., Cadilhac,J., (1987) Relation of seizures and seizure discharges to sle- ep stages. In: Wolf,P., Dam,M., Janz,D., Dreifuss,F.E. (eds) *Advan- ces in Epileptology*. Vol.16. Raven Press, New York, pp:665-670.
- 12- Cadilhac,J., Vlakovitch,B., Delange,M., Walter,M.(1965). Considéra- tions sur les modifications des décharges épileptiques au cours de la période des mouvements oculaires. In: *Le sommeil de nuit normal et pathologique*. Masson. Paris pp: 275-282.
- 13- Cadilhac,J. (1971): Ispitivanja noćnog spavanja kod epilepsije u dje- ce odraslih. *Neuropsihijatrija* 19:33-40.

- 14- Calvet,U., (1978): Epilepsies nocturnes de l'enfant: Epilepsies bénignes. Thèse pour le doctorat d'Etat en medecine. Toulouse
- 15- Clemens,B., Majuros,E.(1987): Sleep studies in benign epilepsy of childhood with rolandic spikes. II. Analysis of discharge frequency and it's relation to sleep dynamics. *Epilepsia* 28(1): 24-27.
- 16- Comission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (1985) Propasal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 26:268-278.
- 17- Comission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (1989). Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 30(4): 389-399.
- 18- Dahl,M., Dam,M. (1985) Sleep and epilepsy. *Annals of Cilnical Research* 17:235-242.
- 19- Declerck,A.C. (1986) Interaction sleep and epilepsy. *Eur.Neurol.* 25 (Supp 2): 117-127.
- 20- Declerck,A.C. (1989): Sleep and epilepsy. In: Horne,J.A. (ed) *Sleep'88*. Gustav Fischer Verlag. Stuttgart, New York pp:137-138.
- 21- Delgado-Escueta,A.V., Enrile-Bacsal,F.E (1984): Juvenile mycolonic epilepsy of Janz. *Neurology (NY)* 34:285-294.
- 22- Degen,R., Degen,H.E., Marshall,Ch., (1986) The activating effect of sleep EEG's in epileptic patients with epileptic activity in their waking EEG's. *Archives Suisses de Neurologie, Neurochirurgie et de Psychiatrie* 137(2): 5-13.
- 23- Dervent,A. (1977): Petit-Mal uyku ilişkisi üzerine deneysel ve klinik çalışma. Uzmanlık Tezi. İst.Üniv.Cerrahpaşa Tıp fak. Nöroloji Kürsüsü.

- 24- Dinner,D.S., Lüders,H., Morris,H.H., Lesser,R.P.(1987) Juvenile Myoclonic Epilepsy. In: Lüders,H., Lesser,R.P. (eds) Epilepsy, electroclinical syndromes. Springer-Verlag London pp: 131-151.
- 25- Dravet,C., Bureau,M., Roger,J., (1984): L'épilepsie Myoclonique Benigne du Nourisson In: Roger,J., Dravet,C., Bureau,M., Dreifuss,F.E., Wolf,P.(eds) Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent. John Libbey London, Paris pp: 51-57.
- 26- Dreifuss,F.E. (1989): Classification of Epileptic Seizures and the Epilepsies. In: Pellock,J.M. (ed) The Pediatric Clinics of North America Vol.36 (2) W.B.Saunders Co. Philadelphia London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo pp:265-281.
- 27- Dreifuss,F.E. (1989) Juvenile myoclonic epilepsy: Characteristics of a primary generalized epilepsy. *Epilepsia* 30 (Supp 4): s1-s7.
- 28- Feindel,W. (1974): Temporal lobe seizures. In: Vinken,P.J., Bruyn,G.W. (eds) Handbook of clinical Neurology. Vol.15, Magnus o Lorentz De Haas A.M. (eds). The Epilepsies North Holland Publishing Company, Amsterdam, American Elsevier Publishing Co. Inc., New York pp:87-106.
- 29- Fisch,B.J., Pedley,T.A. (1987) Generalized Tonic-Clonic Epilepsies. In: Lüders,H., Lesser,R.P. (eds) Epilepsy, Electroclinical Syndromes. Springer-Verlag London, Berlin, Heidelberg, New York, Paris, Tokyo pp: 151-187.
- 30- Foret,J. (1984). Le Sommeil normal chez l'homme. In: Benoit O.(ed) Physiologie du sommeil, son exploration fonctionnelle. Masson. Paris. pp:47-63.
- 31- Gibbs,E., Gibbs,F.A. (1947): Diagnostic and localizing value of electroencephalographic studies in sleep. *Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis.* 26:366-376.

- 32- Gibbs,F.L., Fuster,B., Gibbs,F.A. (1948) Peculiar low temporal localization of sleep induced seizure of psycho-motor type. Arch. Neurol. 60:95-97.
- 33- Gomez,M.R., Westmoreland,B.F. Absence Seizures. In: Lüders,H., Lesser,R.P., (eds) Epilepsy, Electroclinical syndromes. Springer-Verlag. London, Berlin, Heidelberg, New York, Paris, Tokyo, pp:105-131.
- 34- Gotman,J., Koffler,D.J., (1989): Interictal spiking increases after seizures but does not after decrease in medication. Electroenceph. and clin. Neurophysiol. 72:7-15.
- 35- Gökçebay,N. (1988): Kompleks semptomatolojili parsiyel nöbet geçiren epileptiklerde klinik ve polisomnografik çalışma. Uzmanlık Tezi. İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fak. Nöroloji Ana Bilim Dalı.
- 36- Gözükırmızı,E. (1979). Selim çocukluk epilepsisi - uyku ilişkileri üzerine klinik çalışma. Uzmanlık tezi. İst.Üni., Cerrahpaşa Tıp Fak. Nöroloji Kürsüsü.
- 37- The Group for the Study of Prognosis of Epilepsy in Japan (1980): Natural history and prognosis of epilepsy: Report of a Multi-institutional Study in Japan. Epilepsia 22:35-53.
- 38- Guilleminault,Ch., Edgar,D., Stoohs,R. (1990). Sleep and circadian rhythms. In: Meyer,P., Elghozi J.L., Quera-Sala A. (eds) Etat de veille et de sommeil. Masson Paris, Milan, Barcelone, Mexico pp:1-13.
- 39- Hirtz,D.G. (1989) Generalized tonic-clonic and febrile seizures. In: Pellock,J.M. (ed). The pediatric clinics of North America. Vol.36(2). W.B. Saunders Company. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, pp: 365-383.

- 40- Janz,D. (1962): The grand-mal epilepsies and the sleeping-waking cycle. *Epilepsia* 3:69-109.
- 41- Janz,D. (1974) Epilepsy and the sleeping-waking cycle. In: Vinken,P.J., Bruyn,G.W., (eds) *Handbook of Clinical Neurology*, Vol.15. Magnus o Lorentz De Haas,A.M. (eds). *The Epilepsies*. American Elseiver Publ. Co.Inc. New York, pp:457-490.
- 42- Juul-Jensen,P., Foldspang,A. (1983): Natural history of Epileptic Seizures. *Epilepsia*. 24:297-312.
- 43- Kawahara,R., Fukuhara,T.(1978): Pathophysiology of cortical and generalized seizure discharge -an electroencephalographic study of nocturnal sleep. *Folia Psychiatrica et Neurologica Japonica* 32(3): 345-346.
- 44- Kawahara,R., Fukuhara,T. (1979) Longitudinal studies of epileptic discharge in epileptics by all-night polygraphy. *Folia Psychiatrica et Neurologica Japonica* 33(4): 533-540.
- 45- Kellaway,P. (1985) Sleep and epilepsy. *Epilepsia* 26 (Supp. 1): s.15-s.30.
- 46- Lechtenberg,R. (1990): *Seizure Recognition and Treatment*. Churchill Livingstone. New York, Edinburgh, London, Melbourne.
- 47- Lockman,L.A. (1989) Absence, myoclonic and atonic seizures. In: Pellock J.M. (ed) *The pediatric clinics of North America* Vol.36(2). W.B. Saunders Company. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, pp:331-343.
- 48- Loiseau,P. (1984): L'épilepsie absences de l'enfant. In: Roger,J., Dravet,C., Bureau,M., Dreifuss,F.E., Wolf,P. (eds). *Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent*. John Libbey. London, Paris pp:108-123.

- 49- Markand,O.N. (1977): Slow-spike wave activity in EEG and associated clinical features often called "Lennox" or "Lennox-Gastaut" syndrome. *Neurology (Mineap.)* 27:746-757.
- 50- Niedermeyer,E., Rocca,U.(1972): The diagnostic significance of sleep electroencephalograms in temporal lobe epilepsy. *European Neurology*, 7:119-129.
- 51- Niedermeyer,E. (1982): Abnormal EEG patterns (epileptic and paroxysmal) In: Niedermeyer,E., Lopes de Silva,F. (eds) *Electro-encephalography: Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields*. Urban-Schwarzenberg. Baltimore, Munich. pp:159-163.
- 52- Niedermeyer,E. (1982): Epileptic seizure disorders. In: Niedermeyer,E., Lopes da Silva,F. (eds) *Electro-encephalography: Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields*. Urban-Schwarzenberg. Baltimore-Munich. pp:339-429.
- 53- Okuma,T., Kawahara,R., Umezawa,Y. (1975). Seizure discharges and course of sleep during nocturnal sleep of sleep and waking epilepsies. In: Hara,T., Wada,T. (eds) *Circadian rhythm and epilepsy and the international classification of the epilepsies*. Sowa printing Co. Japan pp: 25-39.
- 54- Oller, Daurella,L., (1984): Epilepsie avec crises convulsives généralisées chez l'enfant. In: Roger,J., Dravet,C., Bureau,M., Dreifuss,F.E., Wolf,P. (eds) *Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent* John Libbey. London, Paris pp:132-139.
- 55- Olsson,I. (1988): Epidemiology of absence epilepsy. *Acta Paediatr. Scand.* 77:860-866.
- 56- Panayiotopoulos,C.P., Obeid,T., Waheed,G. (1989) Differentiation of typical absence seizures in epileptic syndromes. *Brain.* 112:1039-1056.

- 57- Passouant,P., Cadilhac,J., Delange,M., Castan,Ph.(1962): Indications apportées par l'étude des divers stades de sommeil sur la physiopathologie du petit-mal. Archives Françaises de Pédiatrie. XIX. No:10. 1389-1397.
- 58- Passouant,P.(1972): Epilepsie et sommeil. Influence du sommeil avec mouvements oculaires sur le Petit-Mal et l'épilepsie temporale. Idegg-yogyaszati Szemle. 25:145-157.
- 59- Penry,J.K., Dean,J.C., Riela,A.R. (1989) Juvenile myoclonic epilepsy: Long-term response to therapy. Epilepsia 30 (Supp.4) s.19.-s.23.
- 60- Plouin,P.(1984): Convulsions néonatales idiopathiques bénignes, familiales ou non. In: Roger,J., Dravet,C., Bureau,M., Dreifuss,F.E., Wolf,P. (eds) Les Syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent. John Libbey. London-Paris, pp:2-11.
- 61- Rechtschaffen,A., Kales,A.(1968): Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. U.S. Pub. Health Service Ed. Washington.
- 62, Roger,J., Dravet,C., Bureau,M., Dreifuss,F.E., Wolf,P. (1984): Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent. John Libbey. London - Paris.
- 63- Roger,J.P. (1987) The classification of epileptic seizures and epileptic syndromes In: Lüders,H., Lesser,R.P. (eds) Epilepsy, electroclinical syndromes. Springer - Verlag London, Berlin, Heidelberg, New York, Paris, Tokyo pp:1-13.
- 64- Ross,J.J., Johnson,L.C., Walter,R. (1966): Spike and wave discharges during stages of sleep. Arch.Neurol. 14:399-407.

- 65- Sato,S., Dreifuss,F.E., Penry,J.K. (1973): The effect of sleep on spike-wave discharges in absence seizures.Neurology 23:1335-1345.
- 66- Shouse,M.N. (1989): Epilepsy and seizures during sleep. In: Kryger,M.H., Roth,T., Dement,W.C. (eds.) Principles and practice of sleep medicine. W.B.Saunders Co. Philadelphia, London Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo pp:364-376.
- 67- Sofijanov,N.G. (1982): Clinical evolution and prognosis of childhood epilepsies. Epilepsia 23:61-69.
- 68- Terzano,M.G., Parrinol.L., Anelli,S., Halasz,P. (1989): Modulation of generalized spike-and-wave discharges during sleep by cyclic alternatign pattern. Epilepsia 30(6): 772-780.
- 69- Vieth,J. (1986): Vigilance, sleep and epilepsy. Eur.Neurol. 25 (supp 2): 128-133.
- 70- Wolf,P. (1984): L'épilepsie-absences de l'adolescent. In: Roger,J., Davet,C., Bureau,M., Dreifuss,F.E., Wolf,P. (eds) Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent. John Libbey. London - Paris pp:249-255.
- 71- Wolf,P. (1984): L'épilepsie myoclonique juvenile benigne. In: Roger,J., Dravet,C., Bureau,M., Dreifuss,F.E., Wolf,P. (eds) Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent. John Libbey. London Paris pp:255-266.
- 72- Wolf,P. (1984): Epilepsie avec crises grand-mal du réveil. In: Roger,J., Dravet,C., Bureau,M., Dreifuss,F.E., Wolf,P., (eds) Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent. John Libbey. London-Paris pp:267-279.